



Le cahier de laboratoire électronique (CLE)

Anabelle Amiard, Céline Baczynski, Christophe Blanchet, Alexandre de Brevern, Emmanuelle Dorlanne-Messiaen, Eric Grogard, Galina Kisselova, Alain Malpertuy, Jeanne Menez Jamet, Ivan Racle, et al.

► To cite this version:

Anabelle Amiard, Céline Baczynski, Christophe Blanchet, Alexandre de Brevern, Emmanuelle Dorlanne-Messiaen, et al.. Le cahier de laboratoire électronique (CLE). STP Pharma Pratiques, 2011, 21 (6), pp.475-503. inserm-00680791

HAL Id: inserm-00680791

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00680791>

Submitted on 19 Sep 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Le cahier de laboratoire électronique (CLE)

Commission SFSTP, A. Amiard

C. Baczynski, C. Blanchet, A.G. de Brevern, E. Dorlanne-Messiaen, E. Grognaud,
G. Kisselova, A. Malpertuy, J. Menez Jamet, I. Racle, C. Rouger

Le cahier de laboratoire est un outil clef du travail dans l'entreprise et le laboratoire. Il permet le suivi des expériences et leur pérennité ; il est aussi un outil juridique essentiel. Depuis quelques années, sa version électronique est devenue de plus en plus performante, amenant de nouvelles fonctionnalités, un accès plus rapide aux données et une aide à la prise de décision, mais pose aussi de nouvelles questions quant à sa facilité de mise en œuvre ou encore ses limitations éventuelles. Cet article a pour but de présenter synthétiquement les spécificités et apports de la version électronique du cahier de laboratoire ainsi que ses limites actuelles.

Mots clés : Cahier de laboratoire électronique (CLE), LIMS, BPL, Propriété intellectuelle, Juridique, Signature électronique, Brevet, Archivage, Droit, Réglementaire, 21CFR Part 11, Partage d'information.

I INTRODUCTION

Le cahier de laboratoire électronique (CLE) constitue un système d'information permettant de capitaliser le savoir, le savoir-faire et facilitant les activités de recherche. Le terme « eLN » (*electronic laboratory notebook*) sera privilégié dans cet article car il est le plus usité dans la communauté scientifique.

Il améliore l'exploitation des résultats et le partage des informations par rapport au cahier de laboratoire papier, encore très largement utilisé, tout en garantissant la sécurité des données. Face à cette nouvelle technologie, les entreprises et les laboratoires scientifiques (pharmaceutiques, biotechnologiques, etc.) s'interrogent sur la pertinence d'adopter un eLN notamment du fait des problématiques techniques, réglementaires, juridiques et financières sous-jacentes.

Afin d'apporter des éléments de réponse à ces questions, voire des recommandations pour contrer les freins existants au développement de l'eLN, une commission de la Société française des sciences et techniques pharmaceutiques (SFSTP) a été mise en place. Cette commission compte une dizaine de membres issus principalement de l'industrie de

Electronic laboratory notebook (eLN)

The laboratory notebook is an essential tool in the company and in the laboratory. It allows durable follow-up of experiments; it is also an essential legal tool. Its electronic versions have become increasingly efficient over recent years, providing new functions, more rapid access to data and aid to decision-making, but they also raise new questions concerning their ease of use and their possible limitations. This article is designed to summarize the specificities and advantages of the electronic laboratory notebook as well as its current limitations.

Key words: Electronic laboratory notebook (eLN), LIMS, GLP, Intellectual property, Legal, Electronic signature, Patent, Archives, Law, Regulatory, 21CFR Part 11, Information sharing.

I INTRODUCTION

An electronic laboratory notebook (eLN) constitutes an information system designed to store knowledge and know-how and facilitate research activities. The term eLN will be used in this article, as it is the term most widely used in the scientific community.

An eLN improves the use of laboratory results and information sharing compared to paper laboratory notebooks that are still very widely used, while ensuring data security. Companies and scientific laboratories (pharmaceutical, biotechnological, etc.) are currently questioning the relevance of adopting this new technology, especially for technical, regulatory, legal and financial problems.

A Société française des sciences et techniques pharmaceutiques (SFSTP) commission was set up in order to provide elements of response to these questions or even recommendations designed to overcome current obstacles to the development of eLN. This commission comprised about ten members mainly derived from the health industry (pharmaceutical

santé (industrie pharmaceutique, *start-ups*, etc.), mais également de l'édition informatique, du monde académique et du domaine du conseil. Cette diversité se traduit par la confrontation d'expertises et d'expériences très variées et permet d'appréhender de manière globale la problématique de l'utilisation des eLN [1]. Au cours de ses travaux, la commission « Cahier de laboratoire électronique » a fait le point sur les questions majeures autour de l'eLN auxquelles sont confrontés les entreprises et les laboratoires.

La présente publication fait le bilan des travaux de la commission après un bref historique de l'eLN et une présentation de son positionnement par rapport à d'autres outils tels que les *laboratory information management system* (LIMS).

- Quelles sont les fonctionnalités attendues d'un eLN dans la gestion des données scientifiques ?
- Quelle perception ses utilisateurs potentiels ont-ils d'un eLN ?
- Quelles sont les contraintes et les avantages d'un eLN ?
- Quelles sont les problématiques réglementaires liées à l'utilisation de l'eLN ?
- Comment mettre en place un eLN au sein de l'entreprise et du laboratoire ?

1. HISTORIQUE DE L'E LN

La technologie eLN est relativement récente. En effet, si les premiers prototypes de cahiers de laboratoire électroniques ont été élaborés à la fin des années 1980, les premiers eLN commerciaux n'ont été mis sur le marché qu'au début des années 1990. Ces précurseurs n'ont pas connu le succès attendu du fait de la lourdeur de leur mise en place, de la complexité de leur fonctionnement, du faible périmètre couvert par leurs fonctionnalités et du manque de maturité du marché face à ces nouvelles solutions informatiques.

En 1995, la Collaborative Electronic Notebook Systems Association (CENSA) a été créée à l'initiative d'une dizaine de sociétés pharmaceutiques. Elle avait pour but de définir des standards et de promouvoir le développement des eLN. Sous l'impulsion de ce consortium, une seconde génération d'eLN voit alors le jour. Au même moment plusieurs éditeurs tirent parti de l'évolution des technologies informatiques basées sur le Web pour commercialiser des solutions plus souples et efficaces.

La publication de la première version du 21CFR Part 11 [2] par la FDA, traitant de la gestion des enregistrements et de la signature électronique, a fortement incité l'industrie pharmaceutique à adopter un environnement informatique de travail moderne. Ce regain d'intérêt s'est accompagné de la création de nouvelles entreprises proposant des solutions eLN, certaines étant devenues depuis des acteurs majeurs du marché.

Le début des années 2000 voit l'apparition des premières solutions « clés en main » commercialisées principalement pour les secteurs de la synthèse chimique médicinale et les sites de développement de procédés des grands groupes pharmaceutiques.

industry, *start-ups*, etc.), but also software publishers, academics, and consultants. This diverse composition allowed sharing of very different skills and experiences and provided a more global view of the problems concerning the use of the eLN [1]. During its work, the "Electronic laboratory notebook" commission reviewed the major issues concerning the eLN faced by companies and laboratories.

This publication presents the results of the commission's work. After a brief history of the eLN, its position in relation to other tools such as laboratory information management system (LIMS) will be described.

- What are the expected functions of an eLN in scientific data processing?
- What is the perception of eLNs by potential users?
- What are the constraints and advantages of an eLN?
- What are the regulatory problems related to the use of an eLN?
- How to set up an eLN in the company and the laboratory?

1. HISTORY OF eLN

eLN technology is relatively recent. Although the first electronic laboratory notebook prototypes were developed at the end of the 1980s, the first commercial eLNs were only released onto the market at the beginning of the 1990s. These early devices did not achieve the expected success due to their complicated implementation, the complexity of their functioning, their limited range of functions and the lack of maturity of the market in relation to these new information technology tools.

In 1995, the Collaborative Electronic Notebook Systems Association (CENSA) was created at the initiative of about ten pharmaceutical companies. It was designed to define the standards and promote the development of eLNs. With the impetus of this consortium, a second generation of eLNs was developed. At the same time, several eLN publishers took advantage of progress in Web-based information technology to market more flexible and more efficient solutions.

The publication of the first version of 21CFR part 11 [2] by the FDA, concerning management of electronic records and electronic signatures, strongly encouraged the pharmaceutical industry to adopt a modern information technology work environment. This renewed interest was accompanied by the creation of new enterprises proposing eLN solutions, some of which have subsequently become major players on the market.

The first "out of the box" solutions were marketed in the early 2000s, mainly for the medicinal chemical synthesis sectors and process development sites of the major pharmaceutical groups. These eLNs, highly specialized for a specific business and poorly adapted

Très spécialisés sur un métier et mal adaptés au large secteur de la R & D, ces eLN sont restés cantonnés à leurs marchés de niche.

Touchés par la crise et les grandes réorganisations de l'industrie pharmaceutique dans les années 2002-2003, les projets de déploiement d'eLN ont considérablement ralenti. Malgré cela, cette période a connu une évolution sensible des solutions eLN vers une meilleure prise en compte de l'interaction avec les utilisateurs, afin de leur apporter un véritable bénéfice dans leur travail quotidien. Les eLN commencent à s'ouvrir à de nouvelles thématiques de la R & D.

Grâce à ces évolutions, dès 2003-2004 certains départements de R & D de grands groupes pharmaceutiques annoncent pour la première fois le passage complet du cahier de laboratoire papier à l'eLN. De nombreux rapprochements entre éditeurs d'eLN et sociétés fournissant des logiciels et instruments pour le laboratoire ont permis la consolidation du marché ainsi que l'apparition de solutions plus matures et plus génériques permettant de s'adapter à l'ensemble des problématiques rencontrées dans les entreprises.

2. LES MARCHÉS DE L'E LN

Depuis 2004, la croissance des budgets dédiés à la gestion des données issues de la R & D, ainsi que l'augmentation du nombre de solutions commerciales disponibles, ont conduit à un fort développement de l'activité du marché. Le marché des sciences de la vie et de la chimie a ainsi fait évoluer les eLN vers des solutions plus spécifiques.

Dès 2005, la tendance à la concentration entre éditeurs par acquisitions successives se poursuit. Ceci permet la création et l'intégration de solutions plus complètes livrées au client sur un marché particulièrement dynamique.

Au cours des deux années suivantes, le marché des eLN continue à se développer fortement, augmentant de 30 à 40 % par an. Cette croissance est principalement portée par le secteur des sociétés commerciales spécialisées dans les sciences de la vie. Si les projets d'équipement en eLN de laboratoires spécialisés en synthèse chimique médicinale restent nombreux, les autres domaines tels que les biotechnologies, la chimie analytique ou le contrôle qualité prennent une part de plus en plus importante.

Aujourd'hui, le marché des eLN comporte plus d'une trentaine d'éditeurs (cf. des enquêtes spécialisées comme celle de l'Atrium Research [3]). De plus, des fournisseurs qui par le passé ne proposaient que des solutions génériques développent désormais des modules spécialisés intégrant des applications tierces (principalement des logiciels scientifiques) pour satisfaire les besoins spécifiques des utilisateurs. Par exemple, des solutions sont disponibles pour la gestion des études *in vivo*, la chimie analytique, le suivi de l'exécution des procédés et la gestion de projets, la formulation, etc.

Le marché de l'eLN représente désormais 50 millions de dollars. Il reste cependant toujours très en

to the large sector of R & D, remained confined to their niche markets.

Affected by the economic crisis and the major restructuring of the pharmaceutical industry in the years 2002-2003, eLN deployment projects were considerably delayed. Despite this downturn, considerable improvement in eLN solutions was observed during this period with better integration of the interaction with users, in order to provide them with a real benefit in their everyday work. eLNs were starting to be developed for new applications of the R & D.

Thanks to these evolutions, some R & D departments of major pharmaceutical groups announced for the first time, in 2003-2004, complete replacement of paper laboratory notebooks by eLN. Many collaborations between eLN publishers and suppliers of software and instrument for the laboratory allowed consolidation of the market and the development of more mature and more generic solutions that could be adapted to all of the problems encountered by companies.

2. eLN MARKETS

Since 2004, both the growth of the budgets devoted to R & D data processing and the number of commercial solutions available have led to strong development of the eLN market. The life sciences and chemistry market has allowed evolution of the eLN towards more specific solutions.

The tendency towards concentration of eLN software editors as a result of successive acquisitions has continued since 2005, allowing the creation and integration of more complete solutions delivered to the client on a particularly dynamic market.

Over the next two years, the eLN market continued to develop rapidly with annual increase of 30 to 40 %. This growth was mainly driven by the sector of commercial companies specialized in life sciences. Although a large number of eLN equipment projects were still derived from laboratories specialized in medicinal chemical synthesis, other fields such as biotechnologies, analytical chemistry or quality control were becoming increasingly important.

Today's eLN market comprises more than a thirty eLN publishers (see specialized surveys such as that by Atrium Research [3]). Furthermore, eLN suppliers who, in the past, only proposed generic solutions are now developing specialized modules integrating third-party applications (mainly scientific software) to meet specific user needs. For example, solutions are now available for the management of *in vivo* studies, analytical chemistry, follow-up of execution of procedures and project management, formulation, etc.

The eLN market now represents US\$50 million. However, it still remains well below the US\$450 mil-

deçà des 450 millions de dollars de ventes annuelles d'autres types de solutions informatiques comme les LIMS. Avec son taux de croissance quatre fois supérieur à celui des LIMS, le secteur des eLN est un des segments de l'informatique scientifique dont la croissance est la plus rapide. Elle est amenée à se poursuivre grâce à une demande d'utilisateurs de plus en plus au fait des apports de cette technologie mais aussi grâce à une offre répondant à des besoins plus spécifiques.

À l'avenir, la reconnaissance légale du « tout-électronique » ainsi que l'amélioration de l'intégration de l'eLN dans les systèmes existants devraient permettre d'accélérer encore l'équipement en eLN des entreprises et laboratoires.

3. UN OUTIL COMPLÉMENTAIRE, LE LIMS

L'informatisation à grande échelle des entreprises biopharmaceutiques a commencé par la mise en place de solutions LIMS. Historiquement, les premiers progiciels LIMS reposant sur une architecture centralisée sont apparus dans les années 1980 avec comme objectif d'assurer le suivi des échantillons dans le laboratoire [4]. Ces systèmes ont rapidement été adoptés par l'industrie car ils assurent la traçabilité et une grande reproductibilité par l'utilisation de protocoles normalisés. Par son suivi efficace des produits sur l'ensemble de processus d'élaboration, le LIMS est aussi un outil essentiel pour répondre aux exigences réglementaires. Il est aujourd'hui largement utilisé, notamment avec le développement des technologies d'analyse à haut débit et la nécessité d'améliorer la productivité.

Toujours en évolution, les solutions LIMS intègrent depuis quelques années de nouvelles fonctionnalités comme :

- des outils d'analyse des résultats ;
- des outils pour le *reporting*, i.e. la création de rapports et de tableaux de bord ;
- une meilleure connectivité avec les autres briques des systèmes d'information ;
- l'apparition de véritables interfaces collaboratives.

Ces évolutions tendent à créer des chevauchements avec certaines fonctionnalités des eLN. Cette convergence fonctionnelle, amorcée très récemment, permet d'envisager, à terme, une fusion de ces deux systèmes.

En conclusion, le LIMS reste principalement centré sur les échantillons. LeLN, plus global, est centré sur l'expérience et permet d'en tracer la conception, le suivi, l'analyse, l'interprétation ainsi que la recherche ultérieure des données, qu'elles soient structurées ou non.

II DESCRIPTION DE L'E LN

Initialement destiné aux chercheurs, le cahier de laboratoire est un outil simple pour garantir la traçabilité des résultats de recherche et pouvant témoigner de leur date d'obtention. C'est donc un

lion of annual sales of other information technology solutions such as LIMS. With its growth rate fourfold higher than that of LIMS, the eLN sector is one of the most rapidly growing scientific information technology market segments. This is likely to continue due to the high demand from users who are increasingly well-informed about the advantages of this technology, but also due to the availability of solutions corresponding to more specific needs.

In the future, legal recognition of "all electronic" records and improvement of the integration of eLNs in existing systems should allow even stronger growth in the eLN equipment of companies and laboratories.

3. LIMS: A COMPLEMENTARY TOOL TO ELN

Large-scale computerization of biopharmaceutical companies started with the use of LIMS solutions. Historically, the first LIMS software solutions based on a centralized architecture were developed in the 1980s and were designed to ensure follow-up of samples in the laboratory [4]. These systems were rapidly adopted by the industry, as they ensure traceability and a high level of reproducibility by the use of standardized protocols. By ensuring effective follow-up of products throughout the manufacturing process, LIMS is also an essential tool to comply with regulatory requirements. LIMS are now widely used, especially with the development of high-speed analysis technologies and the need to improve productivity.

Always in evolution, LIMS solutions now integrate new functions such as:

- result analysis tools;
- "reporting" tools, i.e. creation of reports and dashboards;
- improved connectivity with the other components of the information systems;
- the development of real collaborative interfaces.

These improvements tend to create overlaps with some of the functions of eLNs. This very recent functional convergence would suggest the possibility of an eventual fusion of these two systems.

In conclusion, LIMS are mainly focused on samples. The more global eLNs are focused on experiments and allow recording from the stage of design, follow-up, analysis, interpretation and the subsequent search for either structured or non-structured data.

II DESCRIPTION OF THE ELN

The laboratory notebook, initially designed for research scientists, is a simple tool to ensure traceability of research results and to document the date on which these results were obtained. It is therefore

élément d'excellence et de professionnalisation sur le plan des pratiques de la recherche :

- outil scientifique : c'est un élément de mémoire et de transfert de connaissance en interne, preuve du savoir-faire du laboratoire (patrimoine de la société) permettant d'établir sa compétence ;
- outil de traçabilité : c'est un élément d'une démarche qualité, preuve du professionnalisme du chercheur au sein de la communauté scientifique, permettant de répondre à des exigences réglementaires ;
- outil juridique : c'est un élément de protection de la propriété intellectuelle, preuve du savoir-faire du laboratoire à une date précise permettant la signature de contrat, le dépôt de brevets ou la résolution de litige.

Aujourd'hui, il est utilisé par un public plus large de manipulateurs de laboratoire en général afin de répondre aux points précédemment cités mais surtout pour « dire ce que l'on fait, faire ce que l'on dit, prouver ce que l'on a fait » (figure 1).

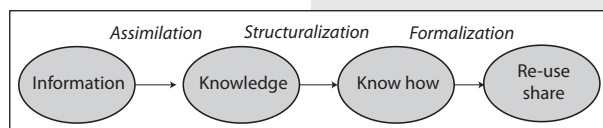


Figure 1. Structuration et transformation de l'information.
Figure 1. Structuring and transformation of information.

1. LES LIMITES DU CAHIER DE LABORATOIRE PAPIER

Le cahier de laboratoire traduit une volonté de partage et de mémoire pour le laboratoire mais, dans sa version papier, il présente un certain nombre de limites difficilement surmontables et dont les évolutions technologiques amplifient les effets (tableau 1). En effet, bien que faisant partie intégrante de son quotidien, le chercheur, devant le plus souvent traiter au préalable les résultats obtenus des divers appareillages via des outils informatiques, ne peut pas l'utiliser directement. Il n'y a donc pas de continuité entre les données brutes et le résultat final, d'où un risque d'erreur de transcription élevé et un réel problème de traçabilité.

Une autre limite importante se situe au niveau de la rédaction, parfois fastidieuse, obligeant de plus en plus d'insertions de résultats issus des appareils de mesure. L'efficacité et la qualité de la rédaction s'en trouvent limitées car le cahier papier demande de ressaisir les mêmes informations pour chaque expérience identique.

De plus, les cahiers papiers sont dégradables et leur sécurité tient à des bonnes pratiques de laboratoire (BPL), d'utilisation et de conservation. Enfin, au niveau réglementaire, l'authentification de chaque acte du cahier peut parfois se révéler contraignante avec un circuit de signatures/validations rarement accompli selon les règles établies.

Il faut aussi noter que le partage et la réexploitation des données sont souvent complexes, voire impossibles car liés au raisonnement, au style rédactionnel, à l'écriture de chacun et à l'accès aux cahiers archivés. Il en résulte un manque d'homogénéité générale et une réelle difficulté d'effectuer des recherches dans les nombreux travaux archivés d'où une capitalisation limitée du savoir.

an element of excellence and professionalization of research practices:

- scientific tool: it is an element for internal memory and knowledge transfer, documenting the laboratory's know-how (company's property) and establishing its skills;
- traceability tool: it is an element of a quality approach, proof of the researcher's professionalism within the scientific community, and allowing compliance with regulatory requirements;
- legal tool: it is an element of intellectual property protection, proof of the laboratory's know-how on a precise date allowing signing of contracts, filing of patent applications or resolution of litigation.

Laboratory notebooks are now used by a larger public of laboratory technicians in general for the above purposes, but especially to: "Say what we do, do what we say, and prove what we have done" (Figure 1).

1. LIMITATIONS OF PAPER LABORATORY NOTEBOOKS

The laboratory notebook reflects the laboratory's need for sharing and memory, but the paper version presents a number of limitations that are difficult to resolve and which are only amplified by technological progress (Table 1). Although the laboratory notebook is an integral part of the research scientist's everyday work, it can no longer be used directly, as the researcher usually now needs to start by computer processing of the results obtained from the various apparatuses. There is therefore no longer any continuity between raw data and the end result, leading to a high risk of transcription errors and a real loss of traceability.

Another major limitation of paper laboratory notebooks concerns the sometimes tedious process of data entry, requiring the entry of an increasing number of results derived from measuring apparatuses. The efficacy and quality of data entry are consequently limited because the paper notebook requires re-entry of the same information for each identical experiment.

Paper notebooks are degradable and their security depends on good laboratory practice (GLP) of use and storage. Finally, at the regulatory level, authentication of each procedure recorded in the notebook can sometimes be very complex with a signature/validation circuit that is rarely completed according to the established rules.

It should also be noted that sharing and re-use of data are often complex, or even impossible, as they are related to each person's particular reasoning, writing style, and handwriting and access to archived notebooks, resulting in a lack of general homogeneity and a real difficulty to perform searches in the numerous studies archived and limited capitalization of acquired knowledge.

2. LES SPÉCIFICITÉS ET APPORTS DE LA VERSION ÉLECTRONIQUE

En se basant sur la définition de l'Institut national de la propriété industrielle (Inpi) du cahier de laboratoire [5], les membres de la commission ont défini l'eLN de la façon suivante : « Le cahier de laboratoire est un outil qui permet à l'utilisateur d'enregistrer au quotidien tous ses travaux. Il est d'abord et avant tout un moyen d'en assurer la traçabilité. Il doit rendre compte du cheminement et de l'expérimentation scientifique, de l'idée à la conclusion. Dans sa version électronique il facilite la création, la formalisation, le stockage, l'accès et le partage des données électroniques en se conformant aux normes légales, techniques, réglementaires et scientifiques. »

Ainsi, l'eLN est un outil permettant d'enregistrer logiquement les travaux effectués au sein d'un laboratoire (*tableau 1*). Dans sa configuration de base, l'eLN peut être déployé sur un unique poste de travail informatique et ne représenter qu'une transposition d'un cahier de laboratoire papier (de type Microsoft Word). C'est dans une configuration plus avancée qu'il prend tout son intérêt. Il est alors consultable par plusieurs utilisateurs qui peuvent accéder à des informations provenant de plusieurs sources et les comparer. La mise en place de formulaires facilite la saisie, la validation des modes opératoires, la structuration des données générées, etc. De par les fonctionnalités d'un tel outil, la mise en place d'un eLN doit être abordée dans une perspective d'optimisation de la collaboration. Cette démarche permet une meilleure gestion des connaissances ainsi qu'une amélioration de la productivité.

En effet, à l'opposé de sa version papier, l'eLN est un environnement de travail pour l'utilisateur permettant de :

- fluidifier les flux d'information (collecte, organisation et restitution). Il permet un accès rapide à l'information (même ancienne) grâce à des fonctionnalités d'indexation et de recherche évoluées ;
- faciliter la rédaction de comptes rendus de synthèse, de rapports scientifiques ;
- mieux suivre l'activité de chacun des membres d'une équipe de recherche avec une traçabilité des actions menées ;
- donner un accès centralisé à toutes les informations liées à une expérience ;
- consulter à distance (suivant les droits et règles de sécurité en vigueur dans l'entreprise) ;
- disposer d'outils de pilotage des projets et d'aide à la décision par la mise en place, notamment de tableaux de bord ;
- standardiser les descriptions des expériences, la saisie des informations, évitant ainsi redondances ou oublis ;
- assurer la traçabilité des données, comme l'exigent les autorités réglementaires, par sa connexion (intégration) à d'autres systèmes d'information ;
- mieux répercuter dans l'organisation les changements, notamment les modifications de protocoles d'étude ;

2. SPECIFICITIES AND ADVANTAGES OF ELECTRONIC LABORATORY NOTEBOOKS

Based on the Institut national de la propriété industrielle (INPI) definition of the laboratory notebook [5], the commission members defined the eLN as follows: "The laboratory notebook is a tool which allows the user to record all of his/her work each day. It is primarily and essentially a means of ensuring traceability of results. It must describe the process and scientific experimentation, from conception to the conclusion. The electronic version of the laboratory notebook facilitates the creation, formalization, storage, access and sharing of electronic data by complying with legal, technical, regulatory and scientific requirements."

The eLN is therefore a tool allowing logical recording of the work performed in a laboratory (*Table 1*). In its basic configuration, the eLN can be deployed on a single computer workstation and represents only a transposition of the paper laboratory notebook (e.g. Microsoft Word). More advanced configurations provide greater advantages, as they can be consulted by several users who can access and compare information derived from several sources. Creation of standard forms facilitates data entry, validation of procedures, structuration of the data generated, etc. As a result of the functions of such a tool, installation of an eLN must be considered from the perspective of optimization of collaboration. This approach allows better knowledge management and improved productivity.

In contrast with the paper version, the eLN provides a work environment for the user that:

- improve information flow (collection, organization and restoration). It allows rapid access to information (even old information) due to indexing and advanced search functions;
- facilitated the writing of summary reports, scientific reports;
- facilitates follow-up the activity of each member of a research team with traceability of the actions performed;
- provides centralized access to all information linked to an experiment;
- can be consulted remotely (according to the company's security rights and rules);
- provides project piloting and decision-making tools by the creation of dashboards;
- standardizes descriptions of experiments and data entry, thereby avoiding duplicate entries or omissions.
- ensures traceability of data, as required by regulatory authorities, by its connection (integration) with other information systems;
- facilitates application of changes in the organization, especially changes of study protocols;
- improves control of the risks related to data management: controlled access, security of information systems, risk assessment in the context of the phar-

- améliorer la maîtrise des risques liés à la gestion de données : maîtrise des accès, sécurisation des systèmes d'information, analyse du risque dans le cadre de l'industrie pharmaceutique (*cf. guidelines qualité ICH Q8, Q9, Q10 [6]*) ;

- réduire les risques associés au support papier : perte de documents, dégradation du papier, vols, etc.

En résumé, l'eLN améliore (*tableau 1*) :

- le circuit de signature qui est alors mieux contrôlé et plus rapide ;
- les délais d'exploitation de l'information (analyse, saisie, création de rapports, etc.) ;
- le suivi des équipes et des avancements de la recherche ;
- l'ensemble des processus de travail au sein de l'organisation ;
- la prise de décision ;
- la pérennité des données avec l'utilisation de standards reconnus comme le format PDF/a garantissant la lisibilité des fichiers à très long terme.

Néanmoins, il est impératif de prendre en compte de manière réaliste les coûts inhérents à la mise en place d'un eLN au sein de l'entreprise :

- l'adaptation de la solution au(x) métier(s) de l'entreprise ;
- l'intégration de l'eLN dans le système d'information (SI) ;
- l'acquisition de matériels informatiques ;
- les tâches de gestion du projet (analyse et conduite du projet) ;
- la prise en charge de la conduite du changement, notamment pour l'accompagnement des futurs utilisateurs ;
- le choix du type de solution retenue (commerciale, *open source* ou développement interne) qui, par inadéquation à l'analyse des besoins préalable, peut occasionner des adaptations complémentaires.

III

GESTION DE DONNÉES SCIENTIFIQUES

1. CONTEXTE

Dans un monde de plus en plus compétitif et réglementé où les données doivent être tracées, conservées et archivées de façon sécurisée, l'eLN, qui tient une place centrale, doit répondre aux contraintes réglementaires liées au métier. Ces solutions informatiques doivent tenir compte des problématiques de :

- confidentialité des informations ;
- protection de la propriété intellectuelle ;
- suivi qualité et traçabilité des modifications ;
- conformité aux diverses réglementations nationales et internationales.

Ainsi, les organisations qui transposent le traditionnel cahier de laboratoire papier en un environnement de travail collaboratif moderne offert par les eLN vont pouvoir mieux protéger et capitaliser le savoir-faire de l'entreprise. Cependant, elles se trouvent confrontées à de nouveaux types de risques telles les intrusions dans le système informatique,

maceutical industry (see ICH quality guidelines Q8/Q9/Q10 [6]);

- reduces the risks associated with paper notebooks: loss of documents, deterioration of paper, theft, etc.

In summary, the eLN improves (*Table 1*):

- the signature workflow, which is better controlled and more rapid;
- information processing times (analysis, data entry, writing of reports, etc);
- follow-up of teams and the state of progress of the research;
- all of the work process within the organization;
- decision-making;
- durability of data with the use of recognized standards, such as PDF/a format, ensuring legibility of files in the very long term.

It is nevertheless essential to realistically take into account the costs inherent to installation of an eLN in the company:

- adaptation of the solution to the company's business(es);
- integration of the eLN in the Information system (IS);
- acquisition of computer equipment;
- project management tasks (analysis and conduct of the project);
- change management, especially to help future users;
- choice of the type of solution (commercial, open source or in-house development), which, in the case of a mismatch with the preliminary analysis of needs, may require additional adaptations.

III

SCIENTIFIC DATA MANAGEMENT

1. BACKGROUND

In an increasingly competitive and regulated world, in which data must be securely traced, stored and archived, eLNs play a central role and must comply with the regulatory constraints related to the business. These technical solutions must take the following problems into account:

- confidentiality;
- protection of intellectual property;
- quality follow-up and change traceability;
- compliance with the various national and international regulations.

Organizations that replace conventional paper laboratory notebooks by the modern collaborative work environment provided by eLN will therefore be able to more efficiently protect and capitalize the company's know-how. However, they are faced by new types of risks, such as hacking, technical breakdowns, etc. and must comply with the legal

Tableau 1. Comparaison cahier de laboratoire papier/eLN.

	Cahier de laboratoire papier	eLN
Objectifs	"Dire ce que l'on fait, faire ce que l'on dit, prouver ce que l'on a fait"	
	Partage statique de l'information	Partage dynamique de l'information via l'outil informatique
Public concerné	Chercheurs et techniciens de laboratoire	
		- Chefs de projet scientifique - Autres services concernés par le projet
Intérêts	- Traçabilité des expériences et résultats associés - Protection industrielle du laboratoire pour constituer une preuve d'antériorité - Archivage légal reconnu par les autorités - Outil de mémoire pour l'entreprise et aide au transfert de connaissances	
		- Continuité entre le traitement de données brutes et la synthèse de résultat - Baisse du risque d'erreur de retranscription - Facilite la lecture et le formatage de modèle de rapport - Authentification automatique - Meilleur partage de l'information : consultation à distance, vision globale, rationalisation des expériences - Optimisation de processus - Outil d'aide à la décision - Possibilité de mettre en place un dictionnaire du langage utilisé dans l'eLN afin de faciliter les recherches par mots clés
Contraintes	- Utilisation au préalable de l'outil informatique pour traiter les données brutes - Risque d'erreur de retranscription - Temps de rédaction ± long - Dégradation du papier et/ou des informations inscrites - Authentification fastidieuse à chaque page, ticket, etc.	- Besoin d'accompagnement à la mise en place, conduite du changement - Besoin de mettre en place des politiques de gestion du risque pour : maîtriser les accès, sécuriser les systèmes d'information, sauvegarder des données dématérialisées - Besoin de faire évoluer l'outil dans le temps
Avantages	- Coût faible - Versatile et facilement transportable - Signature réglementaire simple	- Meilleure gestion des flux d'information - Travail collaboratif au sein du laboratoire ou/et de la compagnie selon la politique interne - Base de données référence, aide à l'archivage - Traçabilité - Rationalisation des descriptions des expériences - Sécurité accrue - Amélioration des processus et des délais
Inconvénients	- Lourdeur de l'archivage - Sécurité réduite (conservation des documents, retranscription de l'information) - Difficulté de retrouver et réexploiter des résultats - Manque de continuité entre les résultats et des appareils de mesure - Composition finale complexe et subjective - Délais de rédaction - Coût écologique : consommation de papier et stockage	- Coût initial de mise en fonction de la solution retenue - Difficulté de mise en place, voire utilisation potentiellement plus complexe pour certains opérateurs - Difficulté à intégrer l'outil dans la cartographie des systèmes d'information existants - Difficulté pour migrer les anciennes données vers de nouveaux systèmes - Coût écologique : empreinte carbone

les pannes techniques, etc., et doivent se conformer aux contraintes légales garantissant notamment la protection intellectuelle et industrielle.

2. RÔLE DU CAHIER DE LABORATOIRE DANS LA PROTECTION INTELLECTUELLE ET INDUSTRIELLE

Dans le domaine, très concurrentiel, des sciences de la vie, les entreprises sont fortement sensibilisées à la protection. Elles peuvent adopter deux stratégies pour protéger leur savoir et/ou leurs innovations :

- une politique de dépôt systématique de brevet qui permet de figer le temps et d'établir juridiquement le contenu d'une invention. Cette démarche de protection est transparente puisque 18 mois après le dépôt la demande de brevet est publiée et donc consultable ;
- conserver le savoir au sein de l'entreprise sans le divulguer. Ces secrets sont ainsi protégés par des accords de confidentialité avec ses partenaires et les employés.

requirements, especially to ensure intellectual and industrial protection.

2. ROLE OF THE LABORATORY NOTEBOOK IN THE INTELLECTUAL PROTECTION AND MANUFACTURER

In the highly competitive field of life science, companies are very aware of the importance of protection. Two strategies can be adopted to protect knowledge and/or innovations:

- a systematic patenting policy, which strictly defines the date of the invention and legally establishes the contents of the invention. This protection approach is transparent, as the patent application is published 18 months after submission and is therefore consultable;
- preserve knowledge within the company without disclosing this knowledge. These industrial secrets are therefore protected by confidentiality agreements with partners and employees.

Table 1. Comparison of paper laboratory notebook/eLN.

	Paper laboratory notebook	eLN
Objectives	"Say what we do, do what we say, and prove what we have done"	
	Static information sharing	Dynamic information sharing via the computer tool
Personnel concerned	Research scientists and laboratory technicians	
		- Scientific project managers - Other departments concerned by the project
Strong points	- Traceability of experiments and associated results - Laboratory's industrial protection to constitute proof of precedence - Legal archives recognized by the authorities - Memory tool for the company and aid to transfer of knowledge	
		- Continuity between processing of raw data and summary of the results - Decreased risk of transcription errors - Facilitates reading and formatting of report template - Automatic authentication - Better information sharing: remote consultation, global vision, rationalization of experiments - Process optimization - Aid to decision-making - Possibility of setting up a language dictionary to be used in the eLN in order to facilitate search by key words
Constraints	- Prior use of the computer tool to process raw data - Risk of transcription errors - Fairly long writing time - Deterioration of the paper and/or the information recorded - Authentication on each page, ticket, etc., tedious	- Need for support during set-up, change management - Need to set up risk management policies to: control access, ensure secure information systems, save dematerialized data - Need for updating of the tool over time
Advantages	- Inexpensive - Versatile and easily transportable - Simple regulatory signature	- Better management of information circuits - Cooperative work within the laboratory and/or company according to in-house policy - Reference database, aid to archives - Traceability - Rationalization of descriptions of experiments - Enhanced security - Improvement of processes and timelines
Disadvantages	- Bulky archives - Decrease security (storage of documents, transcription of information) - Difficulty of finding and re-using the results - Lack of continuity between results and measuring apparatuses - Complex and subjective final composition - Writing times - Ecological cost: consumption of paper and storage	- Initial cost of installation according to the solution adopted - Difficulty of installation, or even potentially more complex use for some operators - Difficulty to integrate the tool in the existing information systems plan - Difficulty to transfer old data to new systems - Ecological cost: carbon footprint

Les dépôts de brevet sont actuellement réglementés de deux manières en fonction de la zone géographique de dépôt :

- en Europe, l'invention appartient au premier déposant (*first to file*) ;
- aux États-Unis, l'invention appartient au premier inventeur (*first to invent*). En général le chercheur, initialement propriétaire d'une invention, la cède à l'entreprise qui l'emploie.

En réalité, cette différence est vouée à disparaître dans les deux ans à venir car la législation américaine va se rapprocher du positionnement de l'Europe. La loi a été votée et la mise en application réelle sera effective dès que l'équivalent de nos décrets sera publié [26].

Généralement, le cahier de laboratoire n'intervient pas directement dans la demande de brevet puisque les données sont déposées sous la forme d'un rapport scientifique. Par contre il pourra intervenir pour défendre le brevet, voire plus globalement un savoir-faire industriel [7].

Patent applications are currently regulated in two ways depending on the geographical zone:

- in Europe, the invention belongs to the first to file;
- in the United States, the invention belongs to the first to invent. In general, the scientist, the initial owner of an invention, transfers ownership to the company that employs him.

Actually, this difference should disappear over the next two years, a US legislation will become more closely aligned with European legislation. The law has been passed and should come into effect as soon as the equivalent to our decrees has been published [26].

Laboratory notebooks are generally not directly involved in the patent application, as data are filed in the form of a scientific report. However, they could be used to defend the patent, or more globally, the industrial know-how [7].

Le cahier de laboratoire est donc une preuve d'un savoir obtenu par une ou plusieurs personnes identifiées à un moment donné (cf. annexe 1). Qu'il soit sous un format papier ou électronique, il doit répondre de façon incontestable aux questions : qui, quand, comment, sur quoi ? Autrement dit, la version électronique du cahier de laboratoire doit apporter ces garanties via des solutions informatiques adaptées. Elle devient alors opposable en tant que preuve au même titre que sa version papier.

Par ailleurs, la notion de protection industrielle soulève aussi la question de la confidentialité et, dans le cas de l'eLN, de la sécurité des SI, c'est-à-dire de la nécessité d'avoir une politique de protection contre le piratage des données informatiques, par la mise en place de règles de contrôle d'accès et des pratiques fiables en termes de sécurité informatique.

3. ASPECTS RÉGLEMENTAIRES

3.1. Les textes

D'un point de vue réglementaire, il existe essentiellement un texte qui définit les règles pour les enregistrements électroniques : le 21 CFR Part 11 de la Food and Drug Administration (FDA) [2]. LeLN doit par conséquent suivre ces exigences qui imposent :

- des systèmes informatisés validés pour s'assurer de leur fiabilité ;
- des enregistrements électroniques, copies lisibles par l'homme, pouvant être fournies notamment aux agences réglementaires ;
- un accès au SI sécurisé et maîtrisé ;
- un *audit trail* pour tracer et horodater toute action telle que création, modification ou suppression d'enregistrements électroniques effectuée par l'opérateur ;
- une signature électronique individuelle et non réattribuable ;
- des procédures organisationnelles établies et respectées ;
- un contrôle de la validité de la source des données, notamment provenant de périphériques ;
- un archivage des enregistrements électroniques pendant toute la période réglementaire de conservation ;
- un plan de restauration des données (*disaster recovery plan*, DRP) en cas de défaillance du système informatique.

Ces exigences peuvent ensuite être pondérées par les contraintes réglementaires que rencontre l'entreprise. En effet, pour une activité qui ne serait pas soumise aux règles du 21 CFR Part 11, l'outil informatique peut être adapté et simplifié. Mais quel que soit le cas rencontré, il passera par une étape de validation avant sa mise en production.

3.2. Validation d'un eLN

Dans le contexte de l'entreprise fonctionnant dans un environnement réglementé, les solutions informatiques doivent être impérativement validées avant leur mise en production. Comme tous les systèmes

The laboratory notebook therefore constitutes the proof of the knowledge obtained by one or several people identified at a given point in time (see appendix 1). Paper or electronic laboratory notebooks must therefore clearly answer the questions: who, when, how, what? In other words, the electronic laboratory notebook must provide these guarantees by means of appropriate information systems and then constitutes an objective proof in the same way as the paper version.

The concept of industrial protection also raises the issue of confidentiality. In the case of eLNs, this aspect is linked to the global question of the information systems security, i.e. the need to develop a protection policy against hacking, by implementing rules of controlled access and reliable information technology security practices.

3. REGULATORY ASPECTS

3.1. Texts

There is essentially one regulatory text that defines the rules for electronic records: 21 CFR Part 11 published by the Food and Drug Administration (FDA) [2]. The eLN must consequently comply with these requirements:

- validated information systems to ensure their reliability;
- human-readable copies of electronic records that can be provided to regulatory agencies;
- secured and mastered access to the IS;
- an "audit trail" to trace and timestamp all actions, such as creation, modification or deletion of electronic records performed by the operator;
- an individual and non-reattributable electronic signature;
- established and respected organizational process;
- control of the validity for the data source, especially data derived from peripherals;
- archiving of electronic records throughout the regulatory storage period;
- a disaster recovery plan (DRP) in the case of information system failure.

These requirements can then be weighted by regulatory constraints encountered by the company, as, for an activity not subject to the rules of 21 CFR Part 11, the information system can be adapted and simplified. However, in all cases, the system must be validated prior to the launch of production.

3.2. Validation of eLN

In the context of a company operating in a regulated environment, information systems must always be validated before the launch of production. Like all information systems concerned by regulations or

informatisés concernés par une réglementation ou une norme (BPF, BPL, ISO, etc.), l'eLN doit lui aussi être validé afin de certifier que les différentes phases de son cycle de vie sont bien maîtrisées en termes de traçabilité, de sécurité et d'intégrité dans l'environnement de l'entreprise.

La qualification de l'eLN en environnement de laboratoire validé est classiquement découpée comme suit :

- qualification de conception (QC),
- qualification d'installation (QI),
- qualification opérationnelle (QO),
- qualification des procédures (QPr),
- qualification de performance (QP).

Pour chacune de ces qualifications, des tests doivent être réalisés. Ils sont élaborés à la suite d'une évaluation des risques. En effet, le périmètre de validation et la granularité des tests doivent être adaptés aux risques et à la complexité du projet. Le processus de validation doit apporter la preuve que l'eLN est adapté à la réalisation des travaux qui lui sont demandés. Les logiciels du marché, qui ont subi une qualification fournisseur préalablement à leur installation, demanderont un niveau de vérification moindre.

Le processus de validation a pour objectif d'autoriser la mise en production du système en maîtrisant les risques dont les conséquences seraient critiques pour l'entreprise. Pour cela, il faut établir une preuve documentée démontrant que le système va fonctionner invariablement selon des exigences préétablies.

4. LA SIGNATURE ÉLECTRONIQUE

4.1. Historique

Les premiers eLN implémentés dans l'industrie pharmaceutique disposaient d'un système de signature électronique de base. Celui-ci fut exploité dans un mode hybride de double validation. Il comprenait alors signature et horodatage électronique des expériences, puis une série de signatures manuscrites sur le rapport d'expérience, le tout certifié par huissier.

Le passage au mode de signature tout-électronique se fait principalement sous l'impulsion des autorités américaines. Les premiers projets effectifs de transition de la signature manuscrite vers la signature électronique ont été lancés en se basant sur les règles du e-Discovery Amendment to the US Federal Rules of Civil Procedures [8], officiel depuis en 2006. La reconnaissance de preuves électroniques, comme le courriel, dans divers procès par les tribunaux américains a aussi été un élément déclencheur de l'adoption de la signature totalement électronique.

Plusieurs autres institutions gouvernementales américaines reconnaissent aujourd'hui les réalités d'une économie basée sur les échanges et enregistrements électroniques. L'US Patent and Trademark Office (USPTO) accepte désormais les enregistrements électroniques pour le dépôt de demande de brevet. Les demandes d'autorisation de mise sur le marché du médicament sont désormais soumises au format électronique (*electronic common technical document*,

guidelines (GMP, GLP, ISO, etc.), the eLN must also be validated to certify that the various steps of its life cycle are well mastered in terms of traceability, security and integrity in the company environment.

Qualification of the eLN in validated laboratory environment classically consists of the following steps:

- design qualification (DQ);
- installation qualification (IQ);
- operational qualification (OQ);
- process qualification (PrQ);
- performance qualification (PQ).

Tests must be performed for each of these steps. These tests are elaborated on the basis of risk analysis, as the scope of validation and the test granularity must be adapted to the risks and the complexity of the project. The validation process must provide proof that the eLN is adapted to the studies for which it is intended. Commercial software, which has undergone supplier qualification prior to installation, will require a lower level of verification.

The validation process is designed to authorize production of the system by mastering the risks that could have critical consequences for the company. Documented proof that the system is going to function constantly according to predefined requirements must therefore be established.

4. ELECTRONIC SIGNATURE

4.1. History

The first eLN to be used in the pharmaceutical industry were equipped with a basic electronic signature system, used according to a double validation hybrid mode, comprising electronic signature and timestamping of experiments, followed by a series of handwritten signatures on the final printed experiment report, all of which was certified by lawyer warrantee.

Development of the all-electronic signature mode was essentially promoted by American authorities. The first effective projects of transition of handwritten signature to electronic signature were launched on the basis of the rules of the e-Discovery amendment to the US Federal Rules of Civil Procedures [8] official since 2006. Recognition of electronic evidence, such as e-mails, by various American courts was also a factor leading to adoption of all-electronic signature.

Several other American governmental institutions now recognize the realities of an economy based on electronic exchanges and electronic records. The US Patent and Trademark Office (USPTO) now accepts electronic records for filing of patent applications. Medicinal product marketing authorisation applications are now submitted in electronic format electronic common technical document (eCTD) and health authorities recognize the validity of an elec-

eCTD) et les autorités de santé reconnaissent la validité de la signature électronique au même titre que celle apposée manuellement [9-11].

Ces directives ont permis de donner un cadre réglementaire sur lequel ont pu s'appuyer les éditeurs de logiciels pour offrir des solutions techniques répondants à ces contraintes.

4.2. Caractéristiques de la signature électronique

Une signature électronique de base devra donc comprendre les caractéristiques suivantes pour satisfaire aux normes établies dans ce domaine [12, 13]:

- être liée de façon unique au signataire ;
- permettre l'identification du signataire ;
- être apposée par le signataire identifié par des moyens sous son seul contrôle (identifiant et mot passe, certificat numérique personnel, etc.) ;
- être liée aux données signées pour détecter toute modification ultérieure ;
- permettre l'inclusion d'un horodatage à la signature.

4.2.1. Les types de signature

Pour cette technologie relativement récente, une définition de la signature numérique a été donnée en 1996 par l'American Bar Association (ABA), organisation juridique américaine : « C'est la transformation d'un message par l'utilisation d'un système de cryptologie asymétrique et d'une fonction mathématique de hachage qui permet à une personne possédant le message initial et la clef publique du signataire de déterminer précisément si la transformation a été effectuée avec la clef privée correspondant à la clef publique du signataire et de savoir si le message initial a été modifié depuis que la transformation a été effectuée. »

En fonction des éléments de sécurité et de la solution technique, les signatures électroniques peuvent être classées en deux catégories principales :

- la signature électronique simple, aussi appelée « facteur unique », de vérification par un couple identifiant/mot de passe. L'utilisateur peut signer un document dans son statut courant. L'application empêche la modification ultérieure de l'enregistrement signé. En cas d'export de l'enregistrement durant une soumission réglementée, l'utilisateur ne pourra pas prouver l'intégrité du document signé sans un lien entre la signature et le contenu de l'enregistrement. Ce mode tend à disparaître pour être remplacé par la signature à « double facteur » ;
- la signature numérique, aussi appelée signature à « double facteur », propose les mêmes fonctions que celles à « facteur unique » mais utilise un certificat de confiance numérique. Celui-ci permet de vérifier son intégrité sans être lié au système d'information qui a généré cette signature mais aussi de faire certifier l'intégrité de l'enregistrement et l'horodatage de l'enregistrement par un tiers externe de confiance (cf. annexe 2). Celui-ci est donc utilisé dans le cadre de la signature électronique par huissier.

tronic signature equivalent to that of a handwritten signature [9-11].

These guidelines allowed the creation of a regulatory framework used by software publishers to propose technical solutions complying with these requirements.

4.2. Characteristics of electronic signatures

A basic electronic signature must therefore comprise the following characteristics in order to meet the standards established in this field [12, 13]:

- it must be linked uniquely to the signer;
- it must allow identification of the signer;
- it must be affixed by the signer identified by methods exclusively under his/her control (ID and password, personal digital certificate, etc.);
- it must be linked to signed data to detect any subsequent modification;
- it must allow the inclusion of signature timestamping.

4.2.1. Types of signature

For this relatively recent technology, a definition of digital signature was provided by the American Bar Association (ABA) in 1996: "A transformation of a message using asymmetric cryptography and a mathematical hash function such that a person having the initial message and the signer's public key can accurately determine whether the transformation was created using the private key that corresponds to the signer's public key, and whether the initial message has been altered since the transformation was made."

Depending on the security elements and the technical solution, electronic signatures can be classified into two main categories:

- simple electronic signature, also called "single factor" verification by a user ID/password pair. The user can sign a document in its current status. The application prevents subsequent modification of the signed record. When the record is exported in the context of regulatory submission, the user would be unable to prove the integrity of the signed document without a link between the signature and the content of the record. This mode tends to be replaced by the "double factor" signature;
- digital signature, also called "double factor" signature, proposes the same functions as those of the "single factor" signature, but uses a digital confidence certificate, which allows the integrity of the signature to be verified without being linked to the information system which generated this signature, but also certification of the integrity and the timestamping of the record by an external third party of confidence (see appendix 2). This type of signature is therefore used in the context of electronic signature by lawyer warrantee.

4.2.2. Horodatage

Le dernier élément de la signature électronique est l'horodatage qui date un document. Il permet ainsi de prouver l'antériorité d'une découverte ou d'une invention, principalement aux États-Unis où la loi du *first to invent* est appliquée. C'est un élément de preuve indispensable pour répondre à toute attaque légale par une autre organisation.

L'horodatage doit être stocké dans un format horaire de type UTC ou GMT, en utilisant les coordonnées universelles de temps, ce qui permet de répondre à la problématique des systèmes multisites couvrant plusieurs fuseaux horaires. Deux types d'horodatages existent qui utilisent :

- soit l'horloge du serveur sur lequel l'eLN est déployé. Cette solution facile à mettre en place a l'inconvénient de ne fournir une donnée qui ne sera valable que dans les murs de l'organisation utilisant ce serveur. Au cas où l'heure du serveur serait erronée, les signatures effectuées pendant cette période seront invalides ;
- soit l'horloge d'une autorité tierce de confiance. Cette solution, plus complexe à mettre en place, a pour avantage d'obtenir un horodatage incontestable grâce à un service fiable et reconnu de tous.

Les principaux fournisseurs d'eLN ont intégré ces solutions de signature électronique et d'horodatage pour répondre aux besoins et contraintes de leurs clients afin de protéger leur propriété industrielle.

IV

LES ATTENTES VIS-À-VIS DE L'E LN

La commission « Cahier de laboratoire électronique » a cherché à préciser les attentes et interrogations des scientifiques vis-à-vis de la technologie eLN. Pour cela, elle s'est tout d'abord basée sur les résultats d'un questionnaire qu'elle a adressé aux membres de la SFSTP et dans diverses entreprises en France (cf. annexe 3), résultats qu'elle a enrichis avec des informations provenant de diverses études aux niveaux européen et international.

1. ÉTAT DES LIEUX, EXTRAIT DES AUTRES ENQUÊTES DISPONIBLES

En 2009, le cabinet de *consulting* américain Atrium Research [14] a publié les résultats d'une enquête sur les eLN. L'objectif de l'étude était de fournir un examen quantitatif et qualitatif sur le marché de l'eLN et les tendances du moment en interrogeant plus de cinq cents scientifiques (managers et spécialistes des technologies de l'information, provenant de vingt-trois pays différents, utilisateurs potentiels ou clients existants).

De cette enquête, il ressort que le personnel de laboratoire est confronté à des quantités toujours croissantes de données. Plus de 90 % des personnes interrogées estiment qu'elles devront intégrer les données provenant de systèmes multiples et font part des problèmes de gestion de données pour :

4.2.2. Timestamping

The last element of the electronic signature is the timestamp, which dates the document. This process therefore allows proof of anteriority of a discovery or an invention, mainly in the United States where the "first to invent" law is applied. This is an essential element of proof to respond to any litigation by another organization.

The timestamp must be stored in a UTC or GMT time format using universal time coordinates, which resolves the problem of multisite systems covering several time zones. Two types of timestamping are available, using either:

- the server clock on which the eLN is deployed. This easy-to-implement solution has the disadvantage of providing data that will only be valid within the organization using this server. In the event of an error of server time, signatures performed during this period will be invalid;
- a reliable third-party timestamping authority. This more complex solution has the advantage of providing indisputable timestamping by means of a reliable and widely recognized service.

The main eLN suppliers have integrated these electronic signature and timestamping solutions to meet their customers' needs and requirements in order to protect industrial property.

IV

EXPECTATIONS IN RELATION TO E LN

The "Electronic laboratory notebook" commission tried to define scientists' expectations and questions in relation to eLN technology, initially on the basis of the results of a questionnaire sent to members of the SFSTP and various companies in France (see appendix 3). These results were then completed by information derived from various European and international studies.

1. CURRENT STATE OF E LNs, EXTRACTED FROM THE OTHER AVAILABLE SURVEYS

In 2009, the American consulting firm, Atrium Research [14], published the results of a survey on eLNs. The objective of this survey was to provide a quantitative and qualitative overview of the eLN market and current trends by interviewing more than five hundred scientists (managers and information technology specialists from twenty-three different countries, either potential users or existing customers).

This survey showed that laboratory staff are faced with every-increasing quantities of data. More than 90 % of the people interviewed considered that they had to integrate data derived from multiple systems and expressed data management problems concerning:

- le stockage et l'organisation de données ;
- le partage de données entre collaborateurs ;
- le nombre de systèmes et bases de données trop important ;
- la capacité de gérer un volume de données de plus en plus important ;
- l'archivage des données ;
- la pérennité des données.

Il ressort aussi que plus d'un quart des laboratoires avaient ou étaient en train d'utiliser un eLN dans au moins un département (majoritairement entreprises de plus cinq cents salariés), d'où une croissance supérieure à 20 % du marché de l'eLN (l'une des plus rapides des technologies informatiques).

L'outil, initialement utilisé pour la planification des réactions de synthèse chimiques dans la recherche pharmaceutique, s'est étendu à d'autres domaines tels que la biologie, le métabolisme des médicaments, la pharmacologie ou la pharmacocinétique car les laboratoires ont un intérêt très fort à automatiser leurs processus. Mais son plus grand potentiel d'expansion est le secteur de la chimie analytique (pour la R & D, voire la QC malgré une prédominance du LIMS dans ces secteurs).

Le secteur public est le plus lent à adopter l'eLN avec un taux de pénétration estimé à 5 %. Ce segment est peu séduit par l'exploitation de cette technologie ; pour preuve, un pourcentage élevé de personnes interrogées estiment que les cahiers de laboratoire papier sont suffisants pour leurs activités. Une autre raison du manque d'intérêt pourrait provenir d'un manque de sensibilisation : 48 % des organismes sans but lucratif indiquent qu'ils ne savent « rien » ou « pas grand-chose » des eLNs, et un tiers d'entre eux indiquent ne « jamais avoir entendu parler de l'eLN » ; ce taux est à l'opposé du taux de sensibilisation au secteur biopharmaceutique, où seulement 5 % des personnes ne connaissaient pas l'eLN.

Les retours d'expérience montrent que dans la période allant de 2003 à 2005, les préoccupations concernaient l'acceptation légale des documents électroniques, ce qui a obligé la majorité des utilisateurs à appliquer un modèle « hybride » où les dossiers de propriété intellectuelle étaient imprimés sur papier et manuellement signés. Cette situation a considérablement changé, suite à des modifications de décembre 2006 de la US Federal Rules of Civil Procedure [8] permettant l'utilisation de documents enregistrés électroniquement lors du dépôt de brevets. Les laboratoires utilisant le « tout-électronique » représentent la moitié des installations d'eLN.

Ils montrent des gains de productivité de l'eLN dans un domaine où le calcul du retour sur investissement (ROI) est un point essentiel. Il apparaît que la mise en place d'un eLN permet :

- un gain de temps journalier d'une moyenne de 30 à 60 min par utilisateur ;
- une diminution de 20 à 40 % du temps dédié à la recherche d'information et/ou rédaction de rapports.

De plus, l'eLN est globalement bien accepté au sein des entreprises malgré quelques réticences initiales de certains utilisateurs le jugeant superflu et

- storage and organization of data;
- sharing of data between colleagues;
- excessive number of systems and databases;
- capacity to manage an ever-increasing volume of data;
- data archiving;
- data durability.

The survey also showed that more than one quarter of laboratories were already using or were in the process of acquiring an eLN in at least one department (most companies with more than five hundred employees) resulting in a growth rate of the eLN market higher than 20 % (one of the most rapidly growing information technology segments).

eLNs, initially used for planning of chemical synthetic reactions in pharmaceutical research, have now been extended to other fields such as biology, drug metabolism, pharmacology or pharmacokinetics, as process automation is a major goal for laboratories. However, the greatest potential for expansion concerns the analytical chemistry sector (for R & D or even QC, despite the predominance of the LIMS in these sectors).

The public sector is the slowest to adopt eLNs with an estimated penetration of 5 %. This segment is not particularly interested in this technology, and a high percentage of the people interviewed considered that paper laboratory notebooks were sufficient for their activities. Another reason for this lack of interest could be due to lack of awareness: 48 % of non-profit organizations indicated that they knew “nothing” or “very little” about eLNs, and one third indicated that they have “never even heard of eLN”; this percentage is the opposite to the level of awareness of the biopharmaceutical sector, where only 5 % of people had not heard of eLN.

Feedback reports show that, during the period 2003 to 2005, there was a major concern about the legal validity electronic documents, which required the majority of users to use a “hybrid” model in which intellectual property applications were printed on paper and signed manually. This situation has considerably changed, following the December 2006 amendments to the US Federal Rules of Civil Procedure [8] allowing the use of electronic records for filing of patent applications. Laboratories using “all-electronic” systems account for one half of all eLN installations.

eLN provide a gain of productivity in a field in which calculation of the return on investment (ROI) is an essential point. Installation of an eLN appears to allow:

- an average daily time gain of 30 to 60 min per user;
- a 20 to 40 % reduction of the time spent looking for information and/or writing reports.

The eLN is also globally well accepted in companies despite an initial reticence by some users who considered that use of an eLN was superfluous and

plus complexe à utiliser que son équivalent papier. La commission a d'ailleurs confirmé cette tendance en interviewant plusieurs utilisateurs (cf. annexe 4).

De plus, toutes ces enquêtes mettent en avant que l'aspect informatique est un des points cruciaux à prendre en compte car l'eLN s'adressant à plusieurs utilisateurs, il nécessite un parc informatique en réseau et du personnel dédié pour sa gestion (sécurité, politique des droits, etc.). Cette maîtrise du SI influe directement sur le coût de mise en place d'un eLN en fonction de :

- la taille des départements concernés ;
- l'état et l'architecture du système informatique initialement présent ;
- le nombre d'utilisateurs concernés ;
- les développements spécifiques parfois nécessaires pour les entreprises.

2. LES RÉTICENCES QUE L'ELN DOIT SURMONTER

Malgré les avantages reconnus aux eLN, un long chemin reste à parcourir et des obstacles restent à surmonter :

- l'opinion des utilisateurs suffisamment satisfaits du papier ;
- la difficulté de réflexion sur la standardisation et les processus métier ;
- le manque de vision globale et transversale pour anticiper ;
- l'absence de sensibilisation des managers aux impacts de l'outil ;
- le manque de recul de la communauté scientifique dans ce domaine qui l'empêche d'être force de proposition auprès des éditeurs ;
- l'absence de standard pour le stockage des données sources et les échanges entre appareils.

3. CONCLUSION

L'ensemble des enquêtes donne une perception similaire de l'eLN. Globalement, les scientifiques ne sont pas réfractaires et sont au contraire curieux des gains potentiellement apportés. La majorité considère que le passage à l'électronique est une avancée technologique inéluctable pour répondre à la gestion d'un volume de données toujours croissant et à la volonté accrue de partage.

Toutefois, l'ampleur présupposée d'un tel projet, avec les changements qu'il implique dans l'organisation qui le déploie et son coût, restent des freins psychologiques à sa mise en place.

V LES CLEFS DE LA RÉUSSITE D'UN PROJET ELN

1. DÉFINITION D'UN PROJET

Un projet est une entreprise temporaire, décidée en vue de produire un résultat unique, produit ou service (figure 2) :

- temporaire : le projet a un début et une fin ex-

more complex to use than the paper. The commission also confirmed this tendency by interviewing several users (see appendix 4).

All these surveys also highlighted that the information technology aspect was one of the critical points to be taken into account, as eLNs are used by several users, requiring a computer network and personal specifically devoted to management of the information system (security, access rights, etc.). This mastery of the IS has a direct impact on the cost of installation of a eLN according to:

- the size of the departments concerned;
- the state and the architecture of the information system initially present;
- the number of users concerned;
- the specific developments sometimes necessary for some companies.

2. RETICENCE IN RELATION TO ELN THAT MUST BE OVERCOME

Despite the recognized advantages of eLNs, there is still considerable room for progress and a number of obstacles have yet to be overcome:

- opinion of users sufficiently satisfied with paper laboratory notebooks;
- difficulty of standardization and business processes;
- lack of a global and transversal view to anticipate the future;
- absence of awareness of managers concerning the impact of the tool;
- lack of follow-up of the scientific community in this field which prevents it from being a proposal force for eLN developers;
- absence of standards for the storage of raw data and exchange between data acquisition tools.

3. CONCLUSION

All of the surveys give a similar perception of eLNs. Globally, scientists are not refractory to eLNs but, on the contrary, are curious about the potential gains provided by eLNs. Most scientists consider that adoption of electronic records is an inevitable technological progress to meet the demands to manage an ever-increasing volume of data and the increased desire for information sharing.

However, the presupposed magnitude of such a project with the changes that it implies in the organization adopting this solution and its cost remain psychological obstacles to installation of eLNs.

V KEYS TO SUCCESS OF AN ELN PROJECT

1. DEFINITION OF A PROJECT

A project is a temporary enterprise decided in order to produce a unique result, product or service (Figure 2):

- temporary: the project has an explicit start and an

plicités ; la fin se produit lorsque les objectifs ont été atteints (ou lorsqu'il est évident qu'ils ne pourront l'être) ;

- unique : le résultat possède des caractéristiques qui le distinguent d'autres résultats.

Un projet informatique a un cycle de vie divisé en une succession de phases (figure 3) :

- initialisation : étude d'opportunité et définition du cadre du projet (budget, déploiement géographique, etc.) ;
- expression des besoins : rédaction d'un cahier des charges, choix de la solution ;
- analyse conceptuelle : présentation de ce qui sera réalisé dans le cadre du logiciel, rédaction des spécifications fonctionnelles et techniques finalisées par un accord mutuel ;
- construction de la solution : développement des fonctionnalités demandées ;
- évaluation de la solution : tests fournisseur et utilisateurs ;
- déploiement et mise en production : installation du système, formation des utilisateurs, suivi du lancement du projet.

Chaque phase est caractérisée par :

- un début qui correspond à la fin de la phase précédente ;
- une fin avec un jalon lié à l'achèvement et la validation d'un ou plusieurs livrables (résultat concret identifiable par chacun et identifié dès le début du projet) et une décision commune de passer à la phase suivante.

Tous ces points ont des impacts sur les différentes étapes du projet et doivent être anticipés. La rédaction d'un cahier des charges détaillé et son analyse doivent notamment permettre une planification et une gestion efficace du projet au sein de l'entreprise.

2. CARACTÉRISTIQUES DU PROJET eLN

Le projet de mise en place d'un eLN est peu différent de celui d'un projet classique et est caractérisé par :

- un périmètre fonctionnel défini par la maîtrise d'ouvrage (MOA), le donneur d'ordre et réalisé par la maîtrise d'œuvre (MOE), responsable de la réalisation ;
- un niveau de qualité défini par une/des méthodes et normes de l'entreprise ;
- un coût direct (main d'œuvre, licences logiciel, matériel informatique, formations, maintenance, etc.) et indirect (dépassements de budget, inadéquation des besoins, changements fonctionnels éventuels en cours du projet, *turnover* des équipes, etc.) ;

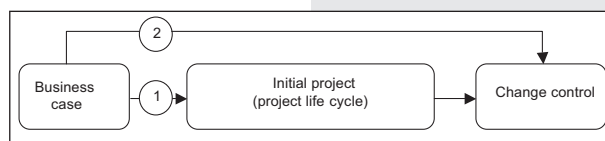


Figure 2. Structuration d'un projet.

Figure 2. Project structure.

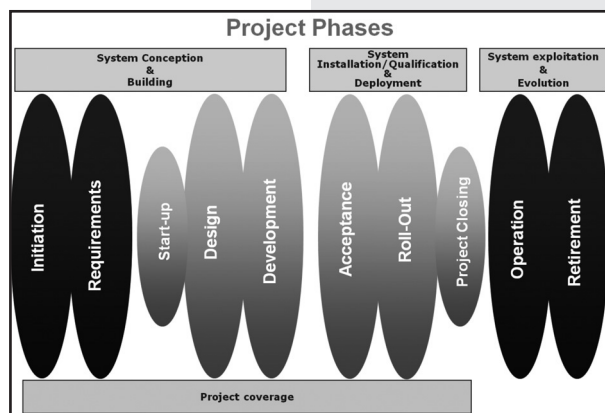


Figure 3. Structuration des différentes phases d'un projet.

Figure 3. Structure of the various phases of a project.

explicit end. The end occurs when the objectives of the project have been achieved (or when it is obvious that these objectives cannot be achieved);

- unique: the result possesses characteristics that distinguish it from other results.

An information technology project has a life cycle divided into a sequence of phases (Figure 3):

- initiation: business case and definition of the framework of the project (budget, geographical deployment, etc.);
- expression of needs: writing of requirements, choice of solution;
- conceptual analysis: pre-

sentation of what will be performed in the context of the software, writing of functional and technical specifications finalised by joint agreement;

- construction of the solution: development of the required functions;
- evaluation of the solution: supplier and user acceptance tests;
- deployment and launching of production: installation of the system, user training, follow-up of project rollout.

Each phase is characterized by:

- a start which corresponds to the end of the previous phase;
- an end with a milestone related to completion and validation of one or several deliverables (concrete result identifiable by all and identified right from the start of the project) and a joint decision to proceed to the next phase.

All these points have an impact on the different steps of the project and must be anticipated. In particular, writing and analysis of detailed specifications must allow planning and effective management of the project within the company.

2. CHARACTERISTICS OF THE eLN PROJECT

The eLN installation project is fairly similar to that of a classical project and is characterized by:

- a functional perimeter defined by the project owner (PO), the contract giver and performed by the execution team, responsible for conducting the project;
- a level of quality defined by the company's methods and specifications;
- direct costs (labour, software licenses, computer equipment, training, maintenance, etc.) and indirect costs (budget overspending, failure to meet needs, any functional changes during the project, team turnover, etc.);

- un délai de mise en place de la solution informatique ;
- un périmètre géographique, notamment si l'entreprise possède plusieurs sites ou domaines scientifiques d'activité ;
- une stratégie de déploiement de type « Big Bang », en une seule fois ou par phases définies ;
- un vocabulaire commun aux différents acteurs (chercheurs, informaticiens, etc.).

3. CONSTITUTION DE L'ÉQUIPE PROJET

La conduite d'un projet eLN doit être rigoureuse et adaptée à la taille de l'entreprise. Ceci peut sembler évident mais c'est un point crucial pour la réussite du projet. En effet, outre le budget, il n'est pas toujours facile d'allouer des ressources humaines sur la durée du projet en plus de la charge de travail. L'utilisation de méthodologies de gestion de projets souple proposant une répartition des responsabilités entre les différents acteurs aide à la conduite de projet. Elle simplifie les échanges entre fournisseurs et utilisateurs car les rôles et responsabilités sont définis dès le début. Pour un projet simple, un même membre pourra cumuler plusieurs rôles (figure 4).

4. L'EXPRESSION DES BESOINS OU CAHIER DES CHARGES

Cette étape est essentielle car elle a pour but de s'entendre sur les objectifs de l'application à développer ou à sélectionner. Les besoins exprimés par l'utilisateur et consignés dans le cahier des charges en langage courant regroupent :

- les fonctionnalités de l'application associées au métier, à l'administration du système, à la confidentialité, à l'organisation interne, etc. ;
- le niveau de fiabilité : disponibilité, sauvegarde et restauration des données, etc. ;
- les performances : temps de réponse, rapidité, fluidité d'utilisation, ergonomie, etc. ;
- l'accompagnement de la conduite du changement : formation, documentation, interface homme-machine (IHM), support/aide utilisateur, etc. ;
- les processus à implémenter pour une optimisation de l'utilisation de l'eLN : procédure d'utilisation, rôles et responsabilités des utilisateurs ;
- les contraintes techniques : technologie, dimensionnement, ressources et architecture informatiques en place, etc. ;
- les contraintes réglementaires ;
- les conditions de mise en place.

Une des principales erreurs réside dans la limita-

- a time-table for the deployment of the software solution;
- a geographical perimeter, especially when the company possesses several sites or several fields of scientific activity;
- a "Big Bang" one-step deployment strategy or by defined phases;
- a vocabulary common to all personnel involved (scientists, information technologists, etc.).

3. CONSTITUTION OF THE PROJECT TEAM

The eLN project must be rigorously conducted and must be adapted to the company's dimensions.

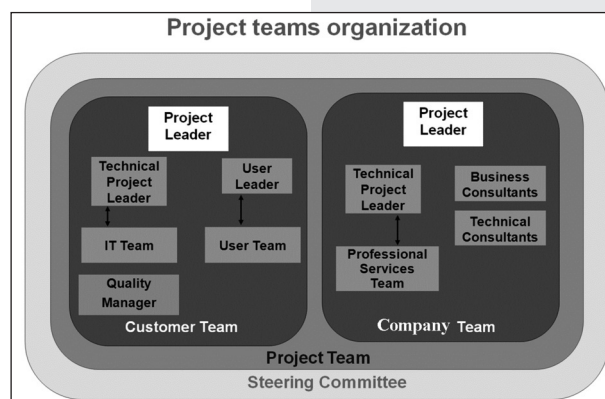


Figure 4. Répartition des rôles dans une équipe de projets de mise en place d'un eLN.

Figure 4. Distribution of roles in an eLN installation project team.

This may appear to be obvious, but it is a crucial point for success of the project, as, apart from the budget, it is not always easy to allocate human resources throughout the duration of the project in addition to their usual workload. The use of flexible project management methodologies proposing sharing of responsibilities between the various team members facilitates conduct of the project. It simplifies exchanges between suppliers and users as the roles

and responsibilities are clearly defined right from the outset. One member of the team may exercise several roles in the context of a simple project (Figure 4).

4. EXPRESSION OF NEEDS OR REQUIREMENTS

This step is essential, as it is designed to reach an agreement on the objectives of the application to be developed or selected. Needs expressed by the users and technical requirements in simple language comprise:

- the functions of the application associated with the business, system administration, confidentiality, in-house organization etc.;
- the level of reliability: data availability, back-up and restoration, etc.;
- performances: response time, rapidity, fluidity of use, ergonomics, etc.;
- support for the change process: training, documentation, man-machine interface (MMI), user support/assistance, etc.;
- the processes to be implemented to optimize use of the eLN: user procedure, user roles and responsibilities;
- technical constraints: technology, dimensions, existing information technology resources and architecture, etc.;
- regulatory requirements;
- installation conditions.

One of the main errors concerns limitation of

tion du cahier des charges aux seules fonctionnalités de l'application. Par exemple, il faut faire intervenir tous les acteurs impliqués dans cette phase : les utilisateurs métiers pour les fonctionnalités de l'application, les informaticiens pour les contraintes techniques, le département affaires réglementaires, etc.

D'autres risques sont aussi à maîtriser :

- l'expression des faux besoins, comme par exemple maintenir la saisie manuelle d'une référence alors que le logiciel le gère automatiquement ;
- la restriction des besoins à ce que les utilisateurs connaissent par habitude, d'autant qu'en informatique les possibilités technologiques ne sont pas toujours bien connues ;
- l'inflation de besoins utilisateurs au risque de rendre le projet non viable économiquement, voire irréalisable ;
- la réduction du cahier des charges à une simple liste de fonctionnalités sans hiérarchiser les besoins ;
- la multiplication de détails sans intérêt à ce stade du projet (exemple : décider de la couleur et de l'emplacement d'un bouton dans l'application) ;
- l'oubli de l'aspect évolutif de la solution car il est difficile d'appréhender les besoins émergeant dans le domaine industriel, les nouvelles technologies informatiques, etc.

Enfin, il faut constamment garder à l'esprit que l'eLN s'insère dans un système d'information qui n'est pas restreint à l'aspect informatique mais inclut l'humain. Anticiper une conduite du changement pour accompagner le projet est donc indispensable.

5. INTÉRÊT DES APPROCHES "AGILES"

L'emploi d'une méthodologie de gestion de projet est essentiel au succès de la mise en place d'un eLN. Elle doit être adaptée à la taille de l'entreprise et maîtrisée par les acteurs du projet. La difficulté réside dans le suivi de projets à forte composante informatique par des scientifiques non spécialistes. Un outil de suivi et d'aide à la décision permet d'éviter les incompréhensions et les déviations.

L'emploi de nouvelles méthodologies plus souples que les traditionnels cycles de développement en « V » (figure 5 et annexe 5) a été démocratisé grâce à l'évolution rapide des technologies web et des besoins associés. Ces méthodes sont qualifiées d'« agiles » [15, 16]. Les plus connues sont :

- l'eXtreme Programming (XP) [18, 19], qui repose sur des cycles rapides de développement constitués de tâches à réaliser correspondant à des scénarios d'utilisation de l'application. Ces scénarios sont développés, testés et validés. Chaque développeur s'attribue ainsi des tâches et les réalise en binôme, ce qui rend la méthode plus difficile à mettre en œuvre que d'autres types de méthodes agiles ;
- la méthode SCRUM [20-22] qui est beaucoup plus souple. Elle consiste à découper le projet en tranches d'égale durée (entre deux et quatre semaines) comprenant un ensemble de tâches à réaliser. Ces tranches sont nommées « *sprint* » et sont validées ré-

specifications to the functions of the application. For example, all personnel involved must participate in this phase: users to determine the functions of the application, the IT team to define technical constraints, regulatory affairs, etc.

Other risks must also be mastered:

- expression of false needs, for example maintaining manual data entry of a reference when this step is managed automatically by the software;
- restriction of needs to the users' habits, especially as the technological possibilities of information technology are not always well known;
- inflation of user needs, which can make the project economically unviable or even impossible;
- reduction of specifications to a simple list of functions without defining an order of priority of needs;
- multiplication of details with no practical value at this stage of the project (e.g.: deciding on the colour and position of a button in the application);
- failure to allow for future improvement of the solution, which it is difficult to predict: emerging needs in the industrial field, new information technologies, etc.

Finally, it must always be kept in mind that the eLN must be integrated into an information system which is not limited to the IT aspects, but which also comprises a human aspect. It is therefore essential to anticipate change management to accompany the project.

5. VALUE OF "AGILE" APPROACHES

The use of project management methodology is essential for successful installation of an eLN. It must be adapted to the size of the company and mastered by the project team. The main difficulty concerns follow-up of projects with a major IT component by non-specialist scientists. A follow-up and decision-making tool can help to avoid misunderstandings and errors.

New methodologies that are more flexible than conventional V-model development cycles (Figure 5 and appendix 5) are now more widely used as a result of rapid progress in web technologies and associated needs. These methods are grouped under the term "agile" software development [15, 16]. The best known are:

- eXtreme Programming (XP) [18, 19] which is based on rapid development cycles composed of tasks to be performed, corresponding to various scenarios of use of the application. These scenarios are developed, tested and validated. Pairs of developers perform sets of tasks, which makes the method more difficult to apply than other types of agile software development methods;
- the SCRUM method [20-22] is much more flexible. It consists of dividing the project into segments of equal duration (between two and four weeks), comprising a set of tasks to be performed. These segments

gulièrement. L'intérêt est de mieux suivre l'avancement du projet avec une relation beaucoup plus étroite entre les différents intervenants permettant de réorienter la progression du projet à tout moment.

L'utilisation d'une méthode agile doit permettre de mieux appréhender un projet eLN, tant lors de l'étape de recueil et formalisation des besoins que pour le suivi de l'implémentation. Elle permet de simplifier la manière de rédiger le cahier des charges et d'éviter/limiter les erreurs et biais possibles (annexe 5).

6. CONCLUSION

En conclusion, les clefs de la réussite d'une mise en place d'un projet eLN sont les mêmes que celles d'un projet classique :

- une équipe projet bien constituée, diversifiée, dans laquelle rôles et responsabilités sont clairement répartis ;
- une équipe projet constituée de personnes disponibles pour faire avancer et suivre le projet ;
- un cahier des charges correctement rédigé et dont le contenu est partagé par tous ;
- conserver une souplesse budgétaire.

Mais il existe aussi des méthodologies, telles que les méthodes agiles, qui peuvent faciliter le travail et donner un langage commun à l'éditeur et aux futurs utilisateurs d'eLN.

VI CONCLUSION

L'eLN est donc un outil informatique performant qui amène des changements profitables. Il est très adaptable par rapport aux pratiques de chaque laboratoire, entreprise, utilisateur, etc. ; il convient d'établir un cahier des charges précis des besoins. C'est aussi un bon moyen pour gagner du temps (rationalisation des expériences, partage entre utilisateurs, etc.). Néanmoins, sa mise en place demande aussi du temps, des ressources, de la réflexion et une conduite du changement auprès des utilisateurs. Il est donc fortement conseillé de prévoir une équipe projet dédiée et pluridisciplinaire pour faciliter son implémentation.

Aussi la clef de la réussite de l'utilisation de ce type d'outils dans le temps est-elle de :

- mettre en place un outil à taille humaine ;
- avoir une tierce personne dédiée pour le suivi des mises à jour, la gestion des utilisateurs, les réponses aux questions quotidiennes, la formalisation du flux d'information et la rédaction des règles de travail dans l'eLN, etc. ;

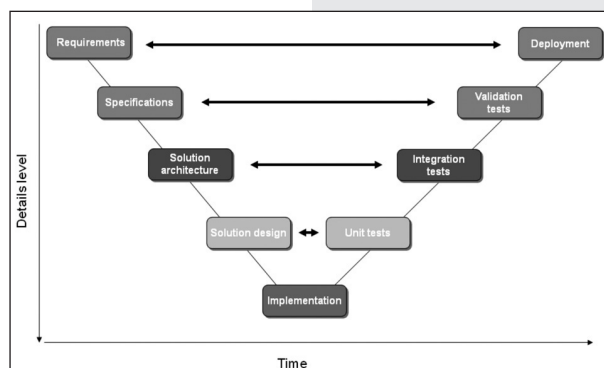


Figure 5. Structuration d'un cycle de développement en V.
Figure 5. Structuring of a V-model software development cycle.

are called "sprints" and are regularly validated. The advantage of this approach is to facilitate follow-up of the state of progress of the project with a much closer relationship between the various members of the team, allowing modification of the project at any time.

Use of an agile method should provide a better overview of an eLN project, both during the phase of definition and formalization of needs and during follow-up of implementation. It simplifies definition of specifications and avoids/limits errors and possible biases (appendix 5).

6. CONCLUSION

In conclusion, the keys to success of an eLN installation project are the same as those of a classical project:

- a carefully constituted, diversified project team in which roles and responsibilities are clearly allocated;
- a project team composed of people available to advance and follow the project;
- correctly written users specifications, whose content is shared by all;
- maintenance of a flexible budget.

However, several methodologies, such as agile methods, are available to facilitate this work and provide a common language between the software editor and the future users of the eLN.

VI CONCLUSION

eLN is therefore an efficient computer tool that provides profitable changes. It is highly adaptable to the practices of each laboratory, company, users, etc. Precise definition of user needs is essential. It is also a good way to gain time (rationalization of experiments, sharing between users, etc.). Nevertheless, installation of an eLN also requires time, resources, careful planning and change management for users. It is therefore highly recommended to set up a multidisciplinary team devoted to the project in order to facilitate implementation.

The key to success of long-term use of eLN is therefore:

- set up a tool with human dimensions;
- define a third party devoted to follow-up of updates, user management, responses to everyday questions, formalization of the flow of information and writing of work rules in the eLN, etc.;
- plan for archives in valid and evolving format;

- anticiper un archivage dans un format valide et évolutif ;
- ne pas figer l'outil en le faisant évoluer et en l'adaptant régulièrement aux nouveaux besoins dans l'entreprise.

En résumé, l'eLN est un outil dont l'apport est majeur pour une entreprise (productivité, partage, etc.) mais dont la mise en place doit être réfléchie en amont pour s'adapter aux réels besoins du quotidien.

Annexe 1 Exemples d'utilisation d'un cahier de laboratoire dans la protection industrielle

Exemple 1 : un tiers attaque un brevet déposé en Europe

Dans ce cas c'est la date de dépôt de la demande de brevet et la spécificité de son contenu qui font foi pour se défendre. Le rapport scientifique est étudié dans un premier temps. Si cela n'est pas suffisant, le cahier de laboratoire peut être consulté en tant que complément de preuve.

Exemple 2 : un tiers s'aperçoit qu'une entreprise utilise son invention dont le brevet est déposé en Europe et attaque l'entreprise en justice

Dans ce cas, soit l'entreprise visée est dans son tort, soit elle utilise un savoir-faire qu'elle avait souhaité garder secret. Si elle utilise un savoir-faire, l'enquête va au-delà de la date de dépôt de brevet et de son contenu. En effet, pour se défendre l'entreprise attaquée peut être amenée à utiliser ses cahiers de laboratoire pour prouver l'antériorité de l'invention même si elle n'a pas souhaité la breveter. Si elle démontre sa bonne foi, elle pourra aussi demander à conserver l'autorisation d'utiliser l'invention même si elle n'est pas détentrice du brevet.

Exemple 3 : un tiers attaque un brevet déposé aux États-Unis

Dans ce cas c'est la date de découverte de l'invention et la spécificité de son contenu qui font foi pour se défendre. Le parcours juridique est bien tracé, il faut suivre une "procédure d'interférence" qui devra déterminer chez qui, quand, comment et sur quoi l'invention est apparue en premier. C'est à ce moment que le cahier de laboratoire et la précision de sa rédaction prennent toute leur importance.

Exemple 4 : la négociation de contrat de recherche en interne ou externe à l'entreprise

Les entreprises qui ne souhaitent pas divulguer via une demande de brevet certains secrets et savoir-faire sont amenées à mettre en place des contrats de confidentialité avec leurs employés ou des partenaires. Dans ce cas, le cahier de laboratoire devient un outil de négociation et de traçabilité du savoir-faire ; il sert à :

- identifier les connaissances préexistantes à un contrat et développées pendant un contrat ;
- estimer précisément les contributions scientifiques de chaque partenaire ;
- démontrer l'exécution des engagements de chaque partenaire ;
- définir les informations classées confidentielles ;
- puis en cas de litige il sera utilisé comme preuve de bonne foi.

Annexe 2 Les solutions techniques existantes pour la signature numérique

- Certificat numérique serveur : commun à l'ensemble des utilisateurs de l'eLN, il est installé directement sur le serveur. Le mécanisme d'identification de l'auteur des données se

- avoid limiting the scope of the tool by allowing it to evolve and by regularly adapting it to the company's new needs.

In summary, the eLN provides a major contribution to the company (productivity, sharing, etc.), but installation of this tool must be carefully planned to adapt it to real everyday needs.

Appendix 1 Examples of the use of a laboratory notebook in industrial protection

Example 1: a third party attacks a patent filed in Europe

In this case, it is the date of filing of the patent application and the specificity of its content that constitute the basis to defend the patent. The scientific report is studied first. If this report is not sufficient, the laboratory notebook can be consulted to provide additional proof.

Example 2: a third party observes that a company uses its invention for which a patent has been filed in Europe and takes this company to court

In this case, either the company sued is in the wrong, or it uses a know-how that it wanted to keep secret. If it uses a know-how, the survey will go beyond the date of patent filing and its content, as, in its defence, the company sued may need to use its laboratory notebooks to demonstrate anteriority of the invention, although it did not wish to patent this invention. If the company can demonstrate its good faith, it can also ask to conserve authorization to use the invention even when it does not hold the patent to this invention.

Example 3: a third party attacks a patent filed in the US

In this case, it is the date of discovery of the invention and the specificity of its content that constitute the basis to defend the patent. The legal procedure is clearly defined: an "interference procedure" must be used to determine where, when, how and on what the invention was first used. It is at this stage that detailed completion of the laboratory notebook is particularly important.

Example 4: research contract negotiation either internally or externally to the company

Companies that do not wish to disclose their secrets and know-how via a patent application must establish confidentiality contracts with their employees or partners. In this case, the laboratory notebook becomes a tool of negotiation and traceability of know-how. It is used to:

- identify the knowledge pre-existing to a contract and developed during a contract;
- precisely estimate the scientific contributions of each partner;
- demonstrate execution of each partner's commitments;
- define information classified as confidential;
- then, in the case of litigation, it will be used as proof of good faith.

Appendix 2 Available technical solutions for digital signature

- Server digital certificate: common to all users of the eLN, installed directly on the server. The mechanism of identification of the author of data is then based on two elements: the

base alors sur les deux éléments, le certificat lui-même et la procédure utilisée par le logiciel pour activer et suivre les signatures. Sa maintenance est aisée.

- Certificat numérique individuel : personnel à chaque utilisateur du système, il est la solution la plus simple pour prouver l'identité du signataire (l'auteur des données enregistrées ou du témoin de l'expérience). Néanmoins, ce choix requiert une gestion plus contraignante des certificats dans l'entreprise.

- Certificat numérique individuel SAFE BioPharma [23] : personnel, délivré sur une clef USB et attribué seulement aux membres du consortium SAFE BioPharma sur justification de leur identité, il permet d'attacher directement la signature au contenu signé (inclus au fichier PDF). Le consortium SAFE BioPharma est basé aux États-Unis, il regroupe plusieurs grandes sociétés pharmaceutiques, de biotechnologie et de service. Reconnu par les instances réglementaires et considéré comme une autorité tierce de confiance, une signature validée par SAFE BioPharma ne pourra pas être contestée. Cette technologie fournit aussi un service d'horodatage compatible avec les logiciels d'Adobe Inc. Une personne à qui sont envoyées les données peut alors sans ambiguïté vérifier l'authenticité du signataire et l'intégrité du contenu du document [24].

- AbsoluteProof [25] : basé sur une technologie différente, le mécanisme de signature numérique proposé par la société Surety LLC garantit l'intégrité du contenu et attribue un horodatage. Il fournit ainsi une solution de signature intégrée aux eLN, compatible avec la norme numérique X9.95 [26] utilisée pour les actes notariaux. Il fonctionne sur le double concept de "tokens" (jetons) liés et de l'arbre de non-répudiation Merkle Tree dont la racine est publiée chaque semaine dans le "New York Times" afin de permettre à ses clients des audits indépendants de l'intégrité de leur base de données. Avec un fonctionnement différent des autorités d'horodatage classiques, Surety LLC stocke chacune des valeurs du hash calculé et l'horodatage dans une base de données située dans ses locaux. L'ensemble de ces informations seront aussi disponibles sur le document ou l'expérience dans ce que Surety LLC nomme un "scellé d'intégrité".

Annexe 3 Résultats de l'enquête de la commission

Les répondants appartiennent pour les trois quarts aux industries pharmaceutiques et biotechnologiques et se répartissent de façon équitable entre des multinationales et des laboratoires nationaux (la moitié des laboratoires nationaux travaillant pour des organismes publics) :

- multinationales : 43 %,
- laboratoires nationaux : 21 %,
- organismes publics : 26 %,
- start-up : 7 %,
- autres : 3 %.

La majorité des répondants sont des managers contre 16 % de techniciens. Ils travaillent dans des laboratoires de recherche ou de contrôle qualité appartenant à des services de moins de 25 personnes ; 60 % des sondés évoluent dans des entreprises de plus de 500 personnes.

Quatre-vingt pour cent des répondants évoluent dans des milieux soumis à des référentiels (normes, réglementations comme les BPF, ISO, BPL, etc.), alors que les 20 % restant n'ont pas ce type de contrainte. Leurs pratiques sont similaires, qu'ils dépendent ou non à des normes précises. Les moyens accordés pour des outils informatiques sont nettement supérieurs lorsque les sociétés dépendent d'une ou plusieurs réglementations.

Même si la perception de l'eLN est proche dans les deux cas, l'outil est davantage perçu comme indispensable dans les sociétés qui ne dépendent pas de référentiels. Ceci est proba-

certificate itself and the procedure used by the software to activate and follow signatures. This system is easy to maintain.

- Individual digital certificate: personal to each user of the system. It is the simplest solution to prove the identity of the signer (the author of the recorded data or the witness of the experiment). Nevertheless, this choice requires more rigorous management of certificates in the company.

- SAFE BioPharma individual digital certificate [23]: personal, delivered on a USB key and attributed only to members of the SAFE BioPharma consortium after justification of their identity. It allows the signature to be directly attached to the signed content (included in the PDF file). The SAFE BioPharma consortium is based in the United States and is composed of several large pharmaceutical, biotechnology and service companies. It is recognized by regulatory authorities and is considered to be a reliable third-party authority. A signature validated by SAFE BioPharma cannot be contested. This technology also provides a timestamping service compatible with Adobe Inc software. A person to whom data are sent can then unambiguously verify the authenticity of the signer and the integrity of the document contents [24].

- AbsoluteProof [25]: based on a different technology, the digital signature mechanism proposed by Surety LLC, guarantees the integrity of the content and attributes a timestamp. It therefore provides an integrated signature solution for eLNs, compatible with digital standard X9.95 [26] used for legal documents. It is based on the double concept of linked tokens related and the non-repudiation Merkle Tree, the root of which is published each week in the New York Times to allow its clients to perform independent audits of the integrity of their database. Using a different functioning from classical timestamping authorities, Surety LLC stores each value of the calculated hash and timestamping in a database located on its premises. All of this information is also available on the document or the experiment in what Surety LLC calls a "integrity seal".

Appendix 3 Results of the commission's survey

Three-quarters of respondents belonged to the pharmaceutical and biotechnological industries and were equally distributed between multinational and national laboratories (one half of national laboratories worked for public institutions):

- multinational companies: 43 %,
- national companies: 21 %,
- public institutions: 26 %,
- start-up: 7 %,
- other: 3 %.

The majority of respondents were managers versus 16 % of technicians. They worked in research or quality control laboratories belonging to departments employing less than 25 people; 60 % of respondents worked in companies with more than 500 employees.

Eighty percent of respondents worked in environments subject to guidelines (standards, regulations such as GMP, ISO, GLP, etc.), while the remaining 20 % were not subject to this type of constraint. They had similar practices whether or not they were required to comply with specific standards; much greater resources are attributed to information technology when companies are required to comply with one or several regulations.

Although the perception of eLNs was similar in both cases, companies not subject to specific standards tended to consider the eLN to be an essential tool. This is probably related

blement lié au fait qu'il n'y a pas d'autres outils disponibles déjà en fonctionnement dans l'organisation.

Le tableau ci-après résume les résultats du questionnaire en fonction de deux populations dont les contraintes sont très différentes : ceux qui suivent un ou plusieurs référentiels et ceux qui n'y sont pas obligés. Pour ces deux populations, trois idées principales ont été mises en avant :

- leur utilisation du cahier de laboratoire papier ;
- leurs moyens de gestion des données informatiques ;
- leur perception de l'eLN.

	Suivent un référentiel (%)	Sans référentiel imposé (%)
Population de sondés	80	20
Cahier papier		
Pages numérotés	82	56
Pages non numérotés	14	28
Aucun	4	16
Satisfait du cahier papier	65	75
Gestion des données informatiques		
eLN	4	0
Autres outils que l'eLN (figure 1)	34	13
Solutions de sauvegarde (figure 2)	31	35
Perception de l'eLN		
Suffisamment informé	15	24
Système innovant	51	40
Système indispensable	27	44
Autre avis	22	16
Prêt à passer à l'eLN	75	80

Plus globalement, 80 % des sondés souhaiteraient être mieux informés sur différentes questions (figure 3), mais aussi sur des aspects plus pratiques : durée d'implémentation, fonctionnement de l'outil, pérennité des données, etc. Pour les 20 % restants, les informations recueillies lors des congrès, sur Internet et dans des discussions entre collègues sont suffisantes.

Aujourd'hui 13 % des services qui ont répondu envisagent d'ores et déjà l'achat d'un eLN, sans pour autant être insatisfait du format papier ; 29 % n'y songent pas. Cette réponse est principalement liée à la taille de leur société et aux moyens humains et financiers disponibles. Les autres, soit 58 %, restent à convaincre quant à l'intérêt d'un eLN pour leur organisation.

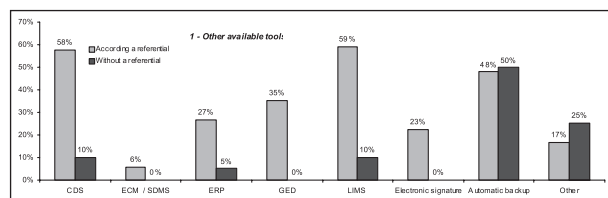


Figure 1. Répartition des outils autres que l'eLN.

Figure 1. Distribution of tools other than eLN.

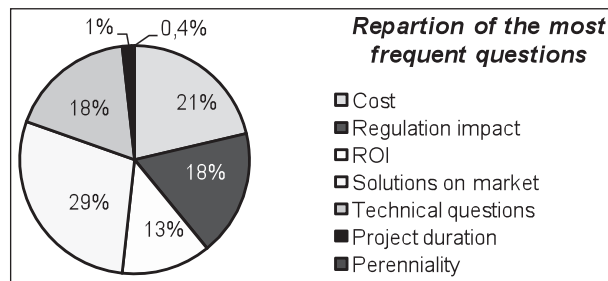


Figure 3. Répartition des questions les plus fréquentes.

Figure 3. Distribution of the most frequent questions.

to the fact that no other tools are currently available in the organization.

The following table summarizes the results of the questionnaire according to two populations subject to very different constraints: those subject to one or more specific guidelines and those not subject to specific guidelines. Three main ideas were demonstrated in these two populations:

- their use of paper laboratory notebooks;
- their computer data processing equipment;
- their perception of the eLN.

	Subject to guideline (%)	Not subject to guideline (%)
Survey population	80	20
Paper notebook		
Numbered pages	82	56
Non-numbered pages	14	28
None	4	16
Satisfied with paper notebooks	65	75
Computer data processing		
eLN	4	0
Tools other than eLN (Figure 1)	34	13
Backup solutions (Figure 2)	31	35
Perception of the eLN		
Sufficiently informed	15	24
Innovative system	51	40
Essential system	27	44
Other opinion	22	16
Ready to adopt eLN	75	80

More globally, 80 % of respondents would like to be better informed on various questions (Figure 3), but also on more practical aspects: installation time, functioning of the tool, durability of data, etc. For the remaining 20%, the information obtained during congresses, via internet and in discussions between colleagues is sufficient.

Thirteen percent of responding departments were already considering the purchase of an eLN, without necessarily being dissatisfied with the paper format; 29 % do not intend to purchase an eLN. This response is mainly related to company size and the available human and financial resources. The remainder, i.e. 58 %, have yet to be convinced of the value of eLN for their organization.

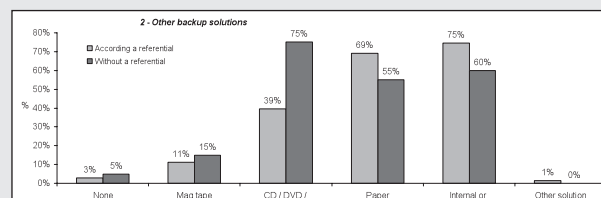


Figure 2. Répartition des solutions de sauvegarde.

Figure 2. Distribution of backup solutions.

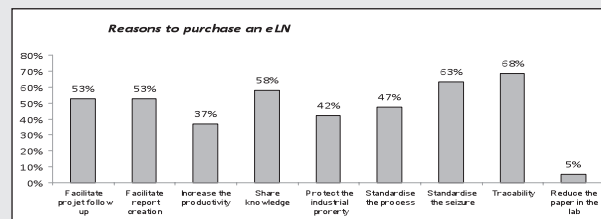


Figure 4. Répartition des raisons d'acheter une eLN.

Figure 4. Distribution of the reasons for purchasing an eLN.

Si on se place du côté des utilisateurs, 70 % des sondés seraient prêt à utiliser un eLN contre 13 % de réfractaires et 17 % d'indécis. Cette population perçoit la mise en place d'un eLN comme un moyen d'améliorer la traçabilité, de standardiser les saisies, etc. (figure 4).

Les réfractaires à l'eLN sont souvent sceptiques par manque d'information sur le produit (65 %), ils sont globalement satisfaits du cahier papier (59 %) et inquiets sur la sécurité des données électroniques (29 %). Seulement 15 % d'entre eux redoutent une difficulté d'utilisation ou de mise en place au niveau informatique.

Enfin, 9 % des sondés sont en cours d'implémentation d'un eLN et 4 % en utilisent déjà un. Tous recherchent un gain de productivité et un meilleur partage de l'information : faciliter et standardiser la saisie et la lecture de l'information pour mieux suivre le projet.

Les utilisateurs d'un eLN nous ont confié la nécessité de faire évoluer l'outil dans le temps pour l'adapter au quotidien au système d'information de l'entreprise.

Annexe 4 Mise en place d'une solution informatique globale, témoignages

Trois membres de la société pharmaceutique Sanofi sont venus témoigner de leur participation à la mise en place d'une solution informatique globale basée sur un cahier de laboratoire électronique commercial pour le département de développement de molécules de synthèse chimique de leur société :

- Isabelle Cardinaud (chef de projet développement chimie et aujourd'hui responsable développement chimie chez Galderma),
- Catherine Maury (senior chimiste et aujourd'hui chimiste chez Covance),
- Joe Schofield (scientific advisor in drug disposition).

Ce déploiement, lancé dès 2006 et effectué en deux phases distinctes, a permis d'équiper d'un cahier de laboratoire électronique centralisé et partagé plus de quatre cents chimistes travaillant sur dix sites situés en Europe et aux États-Unis. Le progiciel est relié au système d'information que possède l'entreprise avec :

- trois sources de molécules connectées,
- l'enregistrement des molécules chimiques produites possible dans la base globale des composés répertoriés,
- la possibilité de soumissions électroniques d'analyses à plusieurs LIMS,
- la connexion au système de fiches de sécurité en ligne,
- l'intégration d'une suite d'outils informatiques pour assister le chimiste dans la création de nouvelles molécules en normalisant le dessin des structures et fournissant des informations avancées tel que leurs différents noms chimiques,
- ainsi qu'une détection automatique du caractère cancérigène et mutagène des composés manipulés.

La première phase du projet déployée dans les laboratoires en 2007 a été dirigée conjointement par Isabelle Cardinaud et Catherine Maury, chimistes, respectivement chef et responsable fonctionnel du projet. Les bénéfices de l'utilisation du système par les chimistes ont été très vite visibles. Ils peuvent se résumer ainsi :

- une adoption généralisée et admise du système par l'ensemble des utilisateurs après quelques semaines d'utilisation par la reconnaissance de l'aide fournie aux chimistes,
- une plus grande qualité dans la saisie et la normalisation des données d'expérience permettant une meilleure compréhension et comparaison des procédés utilisés et résultats obtenus,
- une amélioration de l'exploitation de l'ensemble des ressources informatiques disponibles aux chimistes grâce à un accès direct à partir du cahier de laboratoire électronique,

From the user viewpoint, 70 % of respondents would be willing to use an eLN, while 13 % were refractory and 17 % were undecided. This population perceives installation of an eLN as a means of improving traceability, standardizing data entry, etc. (Figure 4).

Respondents refractory to eLN are often skeptical due to lack of information on the product (65 %). They are globally satisfied with paper notebooks (59 %) and worried about the security of electronic data (29 %). Only 15 % of respondents feared that eLN would be difficult to use or install.

Finally, 9 % of respondents were in the process of implementation of an eLN and 4 % were already equipped. All were looking for gain of productivity and improved information sharing: to facilitate and standardize data entry and reading of information, to allow better follow-up of the project.

eLN users expressed the need to update eLNs with time to adapt them to the everyday needs of the company's information system.

Appendix 4 Installation of a global information technology solution, interviews

Three members of the pharmaceutical company Sanofi reported their experience of their participation in the installation of a global information technology solution based on a commercial electronic laboratory notebook for their company's synthetic chemical molecule development department:

- Isabelle Cardinaud (chemical development project leader, now in charge of chemistry development at Galderma),
- Catherine Maury (senior chemist, now a chemist at Covance),
- Joe Schofield (scientific advisor in drug disposition).

This deployment, launched in 2006 and performed in two distinct phases, allowed the installation of a centralized electronic laboratory notebook shared by more than four hundred chemists working on ten sites situated in Europe and the United States. The software is connected to the company's information system with:

- three connected molecule sources,
- possibility of recording of chemical molecules produced in the global database of registered compounds,
- possibility of electronic submission of analyses to several LIMS,
- connection to the online safety datasheet system,
- integration of a suite of computer tools to assist the chemist in the creation of new molecules by standardizing drawing of structures and by providing advanced information such as their various chemical names,
- as well as automatic detection of the carcinogenic and mutagenic nature of the compounds manipulated.

The first phase of the project deployed in laboratories in 2007 was directed jointly by two chemists Isabelle Cardinaud and Catherine Maury, acting as project manager and user leader, respectively. The benefits of using this system by chemists were very rapidly apparent and can be summarized by the following list:

- generalized and accepted adoption of the system by all users after several weeks of use due to recognition of the assistance provided to chemists,
- improved quality of data entry and standardization of experimental data, allowing better understanding and comparison of the procedures used and the results obtained,
- improved utilization of all of the information technology resources available to chemists as a result of direct access from the electronic laboratory notebook,
- better capitalization of knowledge within the company

- une meilleure capitalisation de la connaissance dans l'entreprise avec la possibilité d'interrogation du système facilitant l'identification et prise de connaissance d'expériences similaires déjà réalisées par d'autres chimistes dans l'organisation,
- un meilleur suivi de l'avancée des projets par l'encadrement grâce à la mise à disposition de tableaux de bord en temps réel,
- une amélioration du processus et des délais de revue et de validation des expériences grâce à un système d'alertes et de rappels auprès des utilisateurs.

La seconde phase du projet, menée par une équipe projet Sanofi différente, a permis la montée en version du progiciel (afin de bénéficier des dernières évolutions) et le déploiement de la solution sur de nouveaux sites d'utilisateurs. Elle s'est focalisée principalement sur l'intégration à de nouveaux systèmes d'information de l'entreprise, sur la mise en place d'une méthode de signature électronique basée sur le standard SAFE-Biopharma et le développement de composants métier spécifiques comme le support de la chimie des radio-isotopes ainsi que la mise en place d'un module multiréacteurs pour l'optimisation des réactions chimiques.

Joe Schofield est intervenu pendant cette seconde phase comme expert scientifique pour spécifier fonctionnellement et suivre la conception du composant métier supportant son domaine d'expertise, la chimie des radio-isotopes. Il a animé et représenté le groupe scientifique auquel il appartenait jusqu'à l'acceptation de la solution par son groupe. Joe Schofield a réaffirmé que ce composant métier intégré au cahier de laboratoire a fourni une solution complète et totalement adaptée à leur métier avec comme principaux avantages :

- un accès à l'ensemble des fonctionnalités métier dans une seule solution comme le calcul des masses moléculaires spécifiques aux radio-isotopes ou des taux de radioactivité,
- un gain de temps par rapport à l'ancien mode de fonctionnement nécessitant l'utilisation de nombreux systèmes et logiciels hétéroclites,
- une intégration fine du composant métier par rapport au cahier de laboratoire et aux fonctionnalités de base fournies dans une solution dédiée à la chimie de synthèse,
- des calculs fiables, ce qui n'était pas le cas des solutions hétéroclites utilisées précédemment.

L'ensemble des intervenants de Sanofi sont convenus qu'un projet de cette ampleur demandait un investissement à plein temps pour l'ensemble des membres de l'équipe projet afin d'orchestrer et maîtriser son avancement et d'être un donneur d'ordre fiable pour sa maîtrise d'œuvre (fournisseur de la solution ou services informatiques internes).

On note une insistance particulière des trois intervenants sur les points suivants :

- un recueil précis des besoins utilisateurs avec ordonnancement des priorités et d'importance,
- utilisation d'une méthode commune de gestion de projet avec sa maîtrise d'œuvre,
- un respect mutuel des engagements en termes de délais et de qualité avec la maîtrise d'œuvre,
- une préparation de l'accompagnement à la conduite du changement afin de lever les derniers freins à l'adoption de la solution par les utilisateurs lors de la phase de déploiement.

Annexe 5 Gestion de projet par la méthode du cycle en V

Le modèle du cycle en V est un modèle de gestion de projet dont l'objectif est de limiter au maximum le retour aux étapes précédentes. Il est donc fortement axé sur le formalisme et les validations pour le passage à l'étape suivante. Le cycle en V est devenu un standard en génie logiciel dans les

with the possibility of searching the system, thereby facilitating identification and detection of similar experiments already performed by other chemists within the organization,

- better follow-up of the state of progress of projects by management due to the availability of real-time dashboards,
- improvement of processes and experiment review and validation times due to a system of alerts and user reminders.

The second phase of the project conducted by a different Sanofi project team and developed on a new release of the software integrating the latest evolutions was deployed on new user sites. It was mainly focused on integration into the company's new information systems, the implementation of an electronic signature method based on the SAFE-Biopharma standard and the development of business-specific components, such as support for radioisotope chemistry and installation of a multi-reactor module for optimization of chemical reactions.

Joe Schofield worked on this second phase as scientific expert to functionally define and follow design of the business component supporting his field of expertise, the radioisotope chemistry. He directed and represented the scientific group to which he belonged until acceptance of the solution by his group. Joe Schofield confirmed that this business component integrated into the laboratory notebook provided a complete solution totally adapted to their business, with the following main advantages:

- access to all business functions in a single solution, such as calculation of specific molecular mass of radioisotopes or radioactivity levels,
- a gain of time compared to the old mode of functioning requiring the use of numerous systems and different software,
- fine integration of the business component to the laboratory notebook and to the basic functions provided in a solution devoted to synthetic chemistry,
- reliable calculations, which was not the case with the heterogeneous solutions used previously.

All Sanofi personnel agreed that a project of this magnitude would require a full-time investment for all members of the project team in order to orchestrate and master progress of the project and to be a reliable contract giver for the execution team (solution supplier or in-house information technology departments).

The three Sanofi speakers particularly stressed the following points:

- precise definition of user needs with definition of priorities and importance,
- use of a common project management method with the execution team,
- mutual respect of commitment in terms of timeframe and quality with the execution team,
- preparation of the support for change management to resolve the final obstacles to adoption of the solution by end users during the deployment phase.

Appendix 5 Project management by V-model development cycles

The V-model development cycle is a project management model designed to reduce to a minimum return to previous steps. It is therefore strongly anchored in a formal approach and validations before proceeding to the next step. The V-model became a standard in software engineering in the

années 1980. Il se caractérise par les étapes suivantes :

- analyse des besoins et faisabilité,
- spécification logicielle,
- conception architecturale,
- conception détaillée,
- développement,
- tests unitaires,
- test d'intégration,
- test de validation (recette usine, validation usine – VAU),
- recette (vérification d'aptitude au bon fonctionnement – VABF).

Or, en pratique le cycle en V est très lourd et très contraignant à utiliser dans un développement d'applications, ce qui peut amener, en cas de modification à apporter, une augmentation très grande des délais de livraison. L'inadaptation de cette méthode peu réactive aux modifications des besoins inhérents aux projets informatiques [28] a conduit au développement et à l'utilisation de méthodes de développement plus souples regroupées sous le terme "méthodes agiles".

Comparaison cycle en V et méthodes agiles

Le cycle en V est issu de l'industrie lourde où chaque étape nécessite plus de personnes que la précédente pour être menée à bien jusqu'à la production en masse de produits relativement "simples". Chacune des étapes nécessite donc une validation poussée avant d'engager la suivante.

Dans un tel contexte, pour mener à bien le projet, il est important de bien contrôler les validations car tout retour en arrière peut avoir des conséquences très importantes sur les délais de réalisation. Ceci implique une formalisation très poussée et détaillée des documents, besoins, spécifications, processus, tests, etc.

Utilisée en informatique dès le début des années 1980, cette manière de gérer les projets a toutefois montré ses limites avec l'apparition des applications web où la configuration des projets n'est plus la même. En effet, les équipes de développement sont assez réduites alors que les équipes de conception peuvent être importantes. De plus, une application est complexe à concevoir et tout appréhender dès le départ est quasiment impossible, d'autant plus que les interfaces sont souvent appréhendables pour les utilisateurs à un stade avancé du développement. Ceci peut souvent conduire à revoir en fin de développement des parties importantes d'une application, entraînant des refontes et délais très longs pour livrer la nouvelle version.

Avec les technologies Web, les méthodes agiles se sont développées car elles permettent d'éviter les dérives en réduisant le formalisme par multiplication du nombre de cycles de développement. Ceci permet de valider à chacun des cycles (dont la durée est de deux à cinq semaines) des lots de fonctionnalités mais aussi, si nécessaire, de revoir une fonctionnalité en amont de la livraison "finale" de l'application. Les méthodes agiles ont donc pour principaux objectifs :

- de réduire les coûts de gestion du projet,
 - d'offrir une plus grande réactivité grâce à une meilleure communication entre les intervenants,
 - de mieux répondre aux besoins des utilisateurs en les impliquant tout le long du développement et d'orienter les développements en fonction de leurs retours à chaque cycle.
- Les méthodes agiles sont donc bien adaptées aux projets informatiques mais elles demandent une disponibilité des acteurs à des moments précis (par exemple des utilisateurs/testeurs en fin des cycles).

1980s. It is characterized by the following steps:

- analysis of needs and feasibility,
- software specifications,
- architectural design,
- detailed design,
- development,
- unit tests,
- integration test,
- validation test (factory acceptance testing, factory validation),
- final acceptance testing (operational acceptance test – OAT).

In practice, the V-model is very complicated to use for software development and very constraining, which results in a very marked increase in the delivery time that whenever changes need to be made. The unsuitability of this method, which is poorly reactive to the changes in user needs inherent to software projects [28], has led to the development and use of more flexible software development methods grouped under the term of "agile methods".

Comparison of the V-model and agile methods

The V-model is derived from heavy industry, in which each step requires more people than the previous step to allow completion of the project until mass production of relatively simple products. Each step therefore requires rigorous validation before proceeding to the next step.

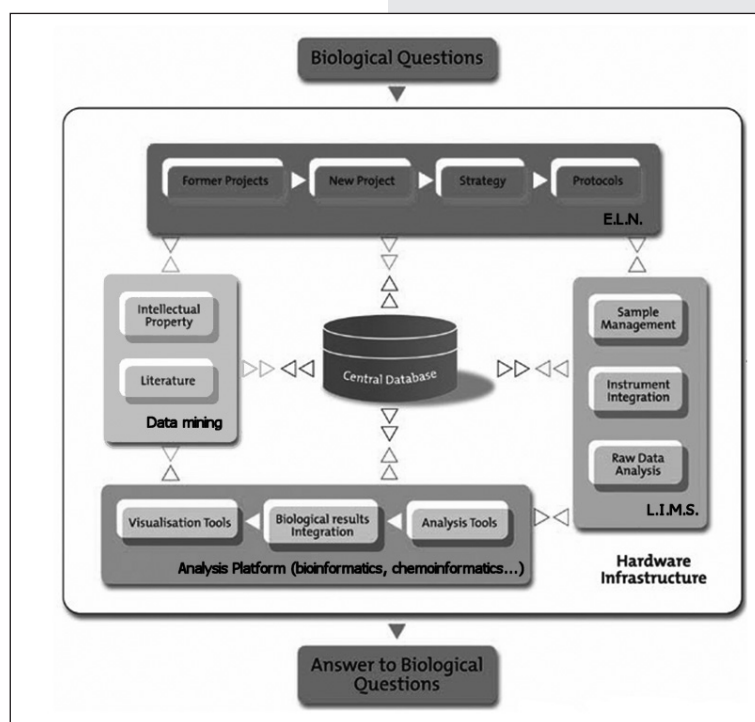
In this context, in order to complete the project, it is therefore important to carefully control validations, as any backwards step can have very important consequences on production times. This implies very rigorous and detailed formalization of documents, needs, specifications, processes, tests, etc.

However, this project management approach, used in information technology since the beginning of the 1980s, has several limitations with the arrival of Web applications, in which the configuration of projects is no longer the same, as development teams are also fairly reduced, while design teams can be quite large. Furthermore, software design is a complex process and it is almost impossible to understand all aspects of the problem right from the start; especially as interfaces are often accessible to users only at an advanced stage of development. This can often lead to the need to review important parts of the software at the end of development, leading to revisions and very long delivery times for the new version.

With Web technologies, agile methods were developed as they avoid drifts by reducing the formalism by multiplying the number of development cycles. This approach allows validation of a set of functionalities at each cycle (lasting two to five weeks), but also, if necessary, revision of a functionality prior to final delivery of the software. The main objectives of agile methods are therefore:

- reduce project management costs,
- allow greater reactivity as a result of better communication between the various personnel involved,
- more effectively meet user needs by involving users throughout the development process and guide developments as a function of user feedback at each cycle.

Agile methods are therefore well adapted to software projects, but they require the availability of the various personnel at precise times (for example users/testers at the end of cycles).

Annexe 6
Schéma du positionnement LIMS et eLN [1]**Appendix 6**
Diagram of LIMS and eLN positioning [1]

Références/References

- 1/** Dossier annuel de Spectra Analyse : Un point sur le cahier de laboratoire électronique, n° 247, décembre 2005 ; Projet LIMS en 2006, l'intérêt de la démarche collaborative, n° 253, décembre 2006 ; Les logiciels de gestion de l'information de laboratoire en 2007, n° 259, décembre 2007 ; Les cahiers de laboratoire en 2008, n° 265, décembre 2008.
- 2/** FDA. - 21CFR Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures. - www.fda.gov/downloads/regulatoryinformation/guidances/ucm124946.pdf
- 3/** ELN on Atrium Research. - www.atriumresearch.com/html/eln.htm
- 4/** FRANCK M. - Des laboratoires efficaces. - LIMS-RIA, n° 694, 92-94, 2008.
- 5/** Définition du cahier de laboratoire selon l'INPI. - www.inpi.fr/fr/la-pi-pour-vous/laboratoire-ou-chercheur/le-cahier-de-laboratoire.html
- 6/** ICH. - Quality Guidelines Q8: Pharmaceutical Development (www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html) ; Q9: Quality Risk Management (www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html) ; Q10: Pharmaceutical Quality System (www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html).
- 7/** CARLSON S. - Lab Notebook Tips from a Patent Litigator. - Genetic Eng. & Biotech. News, 30 (1), 1-2, 2010.
- 8/** E-Discovery Amendment to the US Federal Rules of Civil Procedures in 2006. - www.insuranceexpertnetwork.com/Federal%20Rules%20of%20Civil%20Procedure%202006.pdf <http://www.ediscoverylaw.com/2006/12/articles/news-updates/ediscovery-amendments-to-the-federal-rules-of-civil-procedure-go-into-effect-today/>
- 9/** Article 1316-4 du code civil introduit par la loi n° 2000-230 du 13 mars 2000. - Décret du 30 mars 2001.
- 10/** Dépôt de brevets, protection des données. - <http://theintegratedlab.com/tag/patents/>
- 11/** Legal issues of ELN. - <http://theintegratedlab.com/2009/10/legal-issues-of-elns/>
- 12/** La signature électronique dans l'industrie pharmaceutique. - STP Pharma Pratiques, 10 (6), 382-389, 2000.
- 13/** La signature électronique appliquée à la biologie médicale. - Spectra Biologie, n° 149, décembre 2005.
- 14/** ELLIOTT M.E. - Electronic Laboratory Notebooks Enter Mainstream Informatics. - www.scientificcomputing.com/Electronic-Laboratory-Notebooks-Enter-Mainstream-Informatics.aspx?term=ELN
- 15/** MARTIN R.C. - Agile Software Development, Principles, Patterns, and Practices. - Prentice Hall, 2002.
- 16/** COCKBURN A. - Agile Software Development: The Cooperative Game. - Addison-Wesley Professional, 2006.
- 17/** COHN M. - User Stories Applied: For Agile Software Development. - Addison-Wesley Professional, 2004.
- 18/** BECK K., ANDRES C. - Extreme Programming Explained: Embrace Change. - Addison-Wesley Professional, 2004.

19/ AUER K., MILLER R. - Extreme Programming Applied: Playing to Win. - Addison-Wesley Professional, 2001.

20/ COHN M. - Succeeding with Agile: Software Development Using Scrum. - Addison-Wesley Professional, 2009.

21/ SCHWABER K. - Agile Project Management with Scrum. - Microsoft Press, 2004.

22/ AUBRY C. - SCRUM, Le guide pratique de la méthode agile la plus populaire. - Dunod, 2010.

23/ Certificat numérique individuel SAFE BioPharma. - www.safe-biopharma.org/

24/ Adobe and SAFE-BioPharma Association, Partnering to streamline digital signatures. - Bio-IT World, avril 2008, p. 30-31.

25/ AbsoluteProof est géré par la société Surety LLC (www.surety.com).

26/ <http://tools.ietf.org/html/rfc3161>

27/ America Invents Act of 2011. - http://judiciary.house.gov/issues/issues_patentreformact2011.html ; Leahy-Smith America Invents Act Implementation. - http://www.uspto.gov/aia_implementation/index.jsp ; Patent Reform's Brave New World' (from Bio-IT World). - <http://www.bio-itworld.com/2011/09/19/patent-reforms-brave-new-world.html>

28/ BROOKS F.P. - Le mythe du mois-homme. - International Thomson Publishing France, 2001.

Remerciements/Acknowledgments

Remerciements aux personnes ayant participé à certains moments aux travaux de la commission/*The commission would like to thank the various people who participated in the commission's work* : Yves Lorain, Peter Gravi, Alain Meller, Céline Brivot, Didier Elmlinger, Laurence Malec, Michèle Paquier, Philippe Strohl, Sébastien Balez, Laurent Mesta, Franck Lepifre (pour Metabrain), Isabelle Cardinaud, Catherine Maury & Joe Schofield (pour Sanofi).

Adresses des auteurs/Authors' addresses

■ A. Amiard, Sanofi, Fovea Pharmaceuticals/Vision Institute, 17, rue Moreau, F-75012 Paris.

■ C. Baczynski, Novo Nordisk Production SAS, 45, avenue d'Orléans, BP 60111, F-28002 Chartres.

■ C. Blanchet, Agilent Technologies France, 1, avenue Galvani, F-91745 Massy Cedex (adresse actuelle : IDBS, 18, rue Pasquier, F-75008 Paris).

■ A.G. de Brevern*, Inserm UMR S 665, DSIMB, Université Paris-Diderot, Institut national de la transfusion sanguine, 6, rue Alexandre-Cabanel, F-75015 Paris.

■ E. Dorlanne-Messiaen, ProductLife, 5, rue Greffulhe, F-75008 Paris.

■ E. Grogard, Cambridgesoft, Paris (adresse actuelle : AspenTech Europe, 7c, place du Dôme, F-92056 Paris-la Défense).

■ G. Kisselova, Ipsen, 5, avenue du Canada, F-91966 Les Ulis Cedex.

■ A. Malpertuy, Atrogene, 33-35, rue Ledru-Rollin, F-94200 Ivry-sur-Seine.

■ J. Menez Jamet, Vaxon Biotech, 3, rue de l'Arrivée, F-75015 Paris.

■ I. Racle, Bayer Santé familiale SAS, Gaillard (adresse actuelle : Novartis, Genève, Suisse).

■ C. Rouger, Laboratoires Expanscience, Rue des Quatre-Filles, F-28230 Epernon.

*Correspondance :
alexandre.debrevern@univ-paris-diderot.fr

